

N° d'ordre : 404

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DES SCIENCES

ÉTUDE DES ACYL-2-CYCLANONES
ET DES POLYMÉTHYLÈNE-PYRAZOLES
CORRESPONDANTS

THÈSE

Présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur ès-Sciences Physiques

PAR

Georges MAURY

Licencié ès-Sciences — Ingénieur E.N.S.C.M.

Assistant à la Faculté des Sciences de Montpellier

Soutenue le 19 novembre 1965 devant la Commission d'examen

JURY :

MM. M. MOUSSERON

Président

R. JACQUIER

R. GAUFRES

} Assesseurs

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DES SCIENCES

ÉTUDE DES ACYL-2-CYCLANONES
ET DES POLYMÉTHYLÈNE-PYRAZOLES
CORRESPONDANTS

THÈSE

Présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier
pour obtenir le grade de Docteur ès-Sciences Physiques

PAR

Georges MAURY

Licencié ès-Sciences — Ingénieur E.N.S.C.M.

Assistant à la Faculté des Sciences de Montpellier

Soutenue le 19 novembre 1965 devant la Commission d'examen

JURY :

MM. M. MOUSSERON

Président

R. JACQUIER

R. GAUFRES

}

Assesseurs

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER



Doyen

B. CHARLES

Assesseurs

R. JOUTY, FALGUEIRETTES

Doyen Honoraire

P. MATHIAS

Professeurs Honoraires

MM. R. JACQUES, M. CASTERAS, E. CARRIERE, E. TURRIERE, J. SOULA, G. DENIZOT, J. GRANIER.

Professeurs Titulaires

MM. M. MOUSSERON	Chimie	MM. J. MOTTE	Botanique
L. EMBERGER	Botanique	R. JOUTY	Physique
Ch. BOUHET	Physique	R. LEGENDRE	Zoologie
P. MATHIAS	Zoologie et Biologie Générale	C. CHALIN	Physique
J. P. ROIG	Physique	I. ASSENMACHER	Physiologie Animale
P. CHATELAIN	Minéralogie et Cristallographie	B. PISTOULET	Physique
Mlle O. TUZET	Zoologie et Biologie Générale	Ch. ROUMIEU	Analyse Supérieure
Mlle G. CAUQUIL	Chimie	A. POTIER	Chimie Minérale
MM. G. COUCHET	Mécanique Supérieure	R. LAFONT	Physique
J. SALVINIEN	Chimie-Physique	R. JACQUIER	Chimie
Mlle A. M. VERGNOUX	Physique	J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
MM. J. AVIAS	Géologie	Mme J. CHARLES	Mathématiques
P. VIELES	Chimie	MM. P. CAILLON	Physique
J. RABINOVITCH	Physique (C. S. U.)	J. ROZAUD	Chimie
E. KAHANE	Chimie Biologique	Ch. SAUVAGE	Botanique
J. J. MOREAU	Mécanique Rationnelle	P. DUMONTET	Physique
B. CHARLES	Mathématiques Pures	H. CHRISTOL	Chimie

Professeurs sans chaire

Mme M. de POUQUES	Botanique (C. S. U.)	MM. H. ANDRILLAT	Astronomie
M. P. MURAOUR	Géophysique Appliquée	P. DEMANGEON	Géologie
Mme M. LAFON	Mathématiques	A. BONNET	Botanique
M. M. MATTAUER	Géologie	J. P. LAFON	Mathématiques
G. TOURNE	Chimie	C. DELOUPY	Physique
L. EUZET	Zoologie (C. S. U.)	L. GRAMBAST	Botanique
J. REMY	Géologie	A. SAVELLI	Physique
Mme G. VERNET	Biologie Animale		

Maîtres de Conférences

Mlle N. PIREYRE	Botanique	MM. A. BASSOMPIERRE	Physique
Mme Ch. DUBOUL-RAZAVET	Géologie (C. S. U.)	A. MARTINEAU	Mathématiques
M. E. GROUBERT	Physique	R. MARTY	Physiologie Animale
Mme H. GUASTALLA	Biologie Physico-Chimique	M. MAURIN	Chimie
MM. A. STEINER	Psychophysiologie	J. J. SOULIER	Chimie (C. S. U.)
G. LAMATY	Chimie	J. PARIS	Biologie Animale (C. S. U.)
R. GAUPRES	Chimie	P. MOLINO	Mathématiques (C. S. U.)
F. PROUST	Géologie	M. N. ROBY	Mathématiques (C. S. U.)

Chargés D'enseignement

MM. LEFRANC	Mathématiques	Mlle A. BAILLETTE	Mathématiques (C. S. U.)
A. STURER	Mathématiques	M. L. CECCHI	Physique (C. S. U.)
		M. BOUGNOT	Physique

Secrétaire Principal

M. E. SIAU

A mes Parents,

A mes Amis.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur MOUSSERON,
Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier
Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier
Membre correspondant de l'Académie des Sciences.

A Monsieur le Professeur JACQUIER,
Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier.

A Monsieur le Professeur GAUFRES,
Maître de Conférence à la Faculté des Sciences de Montpellier.

AVANT-PROPOS

Permettez-moi tout d'abord d'exprimer ma profonde gratitude à Monsieur le Professeur MOUSSERON. Je garderai toujours en mémoire la qualité de son enseignement aussi bien que la bienveillance qu'il n'a cessé de me témoigner. Je lui suis très reconnaissant de bien vouloir, aujourd'hui, présider cette thèse.

Ce travail a été effectué sous la direction éclairée de Monsieur le Professeur JACQUIER. Qu'il veuille bien être assuré de ma profonde reconnaissance tant pour ses précieux conseils et le savoir que je lui dois, que pour l'ambiance détendue qu'il a su donner à nos relations.

J'adresse aussi mes remerciements à Monsieur le Professeur GAUFRES pour l'honneur qu'il me fait en siégeant à ce jury.

J'assure de ma profonde reconnaissance les Professeurs de l'Université de Montpellier, et plus particulièrement ceux de l'Ecole de Chimie, pour leur enseignement et pour la formation scientifique qu'ils m'ont permis d'acquérir.

Je remercie vivement Madame LAFITTE et Messieurs ARNAL, GAUFFIER et WYLDE pour la part qu'ils ont pris à la réalisation de ces recherches.

A tous mes camarades du laboratoire qui m'ont apporté leur amicale coopération, ainsi qu'au personnel des Services Techniques, j'adresse l'expression de ma gratitude.

INTRODUCTION

Notre travail prend place dans un ensemble d'études structurales entreprises par Messieurs ELGUERO et BARDOU dans la série du pyrazole. Plus précisément, il concerne les pyrazoles bicycliques dérivés d'acyl-2-cyclanones ; ces composés peuvent servir de modèles dans l'étude des pyrazoles stéroïques dont l'importance biologique a été découverte récemment.

En premier lieu, nous avons essayé de résoudre les problèmes structuraux posés par la N-substitution des polyméthylène-3(5)4-pyrazoles, en recherchant des méthodes de synthèses univoques de chacun des deux isomères possibles.

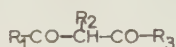
Nous avons ainsi à notre disposition les moyens d'étude :

- de la réactivité des acyl-2-cyclanones (vis-à-vis d'une arylhydrazine notamment).
- de l'orientation de l'acylation des β -énaminocétones dérivées d'acyl-2-cyclanones.

CHAPITRE I

SYNTHÈSES UNIVOQUES DE PYRAZOLES N-SUBSTITUÉS ISOMÈRES

Un composé dicarbonylé-1,3 dissymétrique :



peut donner naissance, par action d'une hydrazine monosubstituée, à deux pyrazoles isomères :



De plus en plus, il devient possible de différencier ces structures par voie physicochimique (UV, RMN, PK : Voir plus avant). Mais ces moyens ne peuvent encore remplacer les méthodes chimiques par lesquelles les pyrazoles isomères sont synthétisés sans ambiguïté et indépendamment l'un de l'autre.

I - IDENTIFICATION CHIMIQUE DE PYRAZOLES N-SUBSTITUÉS ISOMÈRES.

Aucune méthode chimique trouvée dans la littérature n'est générale. Certaines utilisent comme point de départ, un hétérocycle déterminé (pyrazole ou pyrazoline), rattaché au composé inconnu par des modifications chimiques des substituants ou du noyau.

FINAR et SIMMONDS (1) transforment ainsi le (dinitro-2,4-phényl)-1-méthyl-3-phényl-5-pyrazole, par réduction et diazotation sélectives du groupe para-nitro, en o-nitro-phényl-1-méthyl-3-phényl-5-pyrazole. Ce dernier, toujours par réduction du groupement nitro, est cyclisé en pyrazolo-phénanthridine (2).

Une synthèse analogue permet le passage en cinq étapes, du p-nitro-phényl-1-nitro-4-pyrazole au (dinitro-3,4-phényl)-1-nitro-4-pyrazole : Le groupe nitro en para du phényle est réduit puis acétylé; la nitration en méta devient alors possible (3).

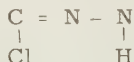
Parallèlement, un noyau pyrazole, substitué par un ou plusieurs groupes carboxyles, peut être décarboxylé, sans que, par ailleurs, la structure change. KNORR et DUDEN (4) ont ainsi homologué le diphenyl-1,3-pyrazole

par décarboxylation du diphenyl-1,3-dicarboxy-4,5-pyrazole. Les triphenyl-1,4,5-pyrazole (5) et phenyl-1-methyl-3-pyrazole (6) sont obtenus de la même manière.

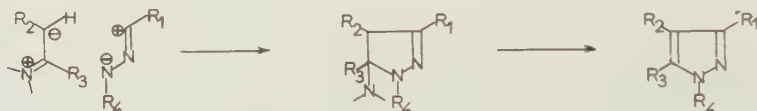
La deshydrogénation de tétraméthylène-3,4 (ou 4,5)- pyrazoles, en présence de palladium, conduit à des indazoles en général homologués (7). Cette méthode, très particulière, est cependant fréquemment appliquée (8 à 10) ; la deshydrogénation échoue si le pyrazole est substitué par un groupement dinitro-2,4-phényle (11).

L'aromatisation du cycle pyrazoline lui-même, et le passage au pyrazole correspondant, est également possible dans d'autres conditions : par exemple, par bromation et deshydrohalogénéation. Il est nécessaire, néanmoins, que les positions 4 et 5 de la pyrazoline soient libres ou seulement monosubstituées. Nous avons largement utilisé cette méthode et nous la discuterons en exposant nos résultats.

Développée à la suite des progrès récents de la chimie des énamines, la cycloaddition de dipolarophiles-1,3 est, en principe, une méthode générale de synthèse de pyrazoles N-substitués. Le substrat dipolaire est une énamine ; le réactif est obtenu par deshydrohalogénéation d'une halogéno-hydrazone :



(12-90). Les formes mésomères dipolaires-1,3 les plus probables de l'énamine et de la nitrile-imine orientent la réaction qui est alors univoque et prévisible :



BIANCHETTI et ses collaborateurs (13-14) ont ainsi préparé toute une série de N-aryl pyrazoles bicycliques ou tricycliques, dans lesquels les radicaux R_1 sont attracteurs d'électrons (carboxyle, carbéthoxy, acétyle, phényle), et les radicaux R_2 des phényles substitués ou non ; citons, en particulier, le (dinitro-2,4-phényl)-1-phényl-3-tétraméthylène-4,5-pyrazole apparenté aux pyrazoles que nous avons préparés nous-mêmes. Les diphenyl-1,3-tri-, tétra-, ou pentaméthylène-4,5-pyrazoles sont obtenus par condensation de la diphenyl-nitrile-imine et des énamines des cyclanones (10).

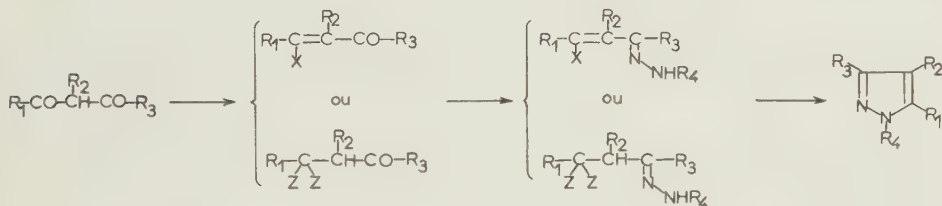
Les énamines ne sont pas les seuls substrats possibles. Le diéthylacétal du cétène (donnant le diphenyl-1,3-éthoxy-5-pyrazole), les alcynes substitués réagissent aussi avec la diphenylnitrile-imine (12) ; ici également, ce sont les substituants des dipolarophiles qui orientent ces réactions : les structures des pyrazoles en dépendent.

Toutefois, les limites de cette méthode apparaissent nettement. Dans la série des pyrazoles bicycliques N-substitués notamment, seuls sont préparés les isomères substitués en 4,5 par le cycle. De plus, la stabilisation nécessaire des nitrile-imines par des groupements attracteurs d'électrons restreint le choix des substituants en 3 du noyau pyrazole.

Un composé dicarboxylé — 1,3 constitue lui-même un point de départ de synthèses univoques de pyrazoles N-substitués : C'est le cas des formyl-2-cétones et des benzoyl-2-cétones, où l'un des carbonyles a une réactivité,

vis à vis des réactifs nucléophiles, plus grande que l'autre. Ainsi, en série stérolique, le formyl-2-méthyl-17 α -androstanol-17 β -one-3 donne une N-(méthyl-2')-semicarbazone sur la fonction aldéhyde ; la pyrolyse de la semicarbazone conduit sans ambiguïté, par perte du reste carbamyle et cyclisation, au N-méthyl pyrazole substitué en 4,5 (15). Cependant ELGUERO et JACQUIER ont récemment montré que l'action de la semicarbazide sur un β -cétaldéhyde n'est pas spécifique (94).

En général, c'est le composé dicarbonylé dans lequel un carbonyle est bloqué que l'on met en réaction avec une hydrazine, et l'hydrazone intermédiaire est cyclisée en pyrazole, en milieu acide :



Pour que la méthode soit valable, il faut obligatoirement isoler et caractériser l'hydrazone intermédiaire. Sinon, l'éventualité d'une libération du carbonyle, avant attaque de l'hydrazine, est possible et, dans ce cas, la synthèse perd son sens.

En général pourtant, l'hydrazone n'est pas isolée. NESMEYANOV, KOCHETKOV et leurs collaborateurs (16 et 17) traitent des β -chlorovinylcétone, dérivées de l'acétylacétaldéhyde ou homologues supérieurs, par des arylhydrazines. Les pyrazoles N-arylés obtenus ont tous la position 5 libre = il est admis, implicitement, que l'attaque nucléophile de la fonction cétone par l'hydrazine est antérieure à l'hydrolyse du chlore vinylique. Toutes les hydrazines ne conviennent pas = BRUN (18) a montré que les dinitro-2,4-phénylhydrazones de β -chlorovinylcétone ne sont pas cyclisables.

Par extension, citons la cyclisation de la dinitro-2,4-phénylhydrazone du benzoyl-3-propyne en phényl-3-méthyl-5-pyrazole, par l'intermédiaire de l'éther d'énol du carbonyle acétyle (19). C'est un résultat isolé ; DAVIS et SCHREIBER, par exemple, n'ont pas obtenu la cyclisation des dinitro-2,4-phénylhydrazones de plusieurs cétones $\alpha\beta$ -acétyléniques (20).

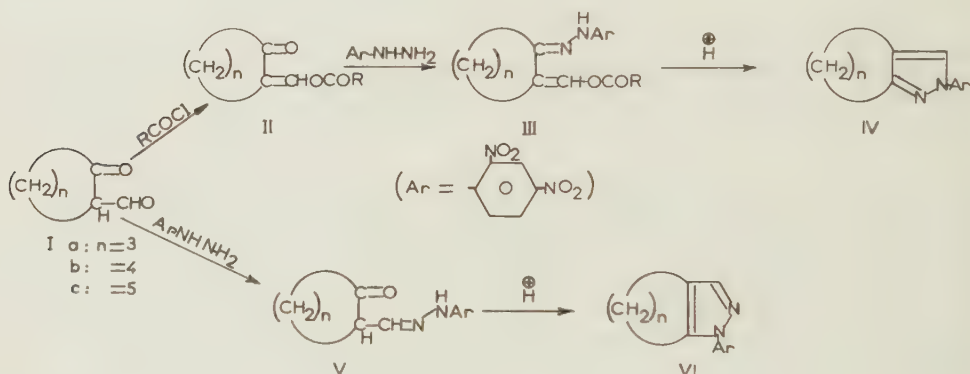
Le carbonyle aldéhydique des formyl-2-cyclopentanone et — cyclohexanone est bloqué par action d'un orthoformiate d'alkyle en éther d'énol ou acétal, relativement stables en milieu acide. BARDOU (11) a montré que seul le β -cétacétal donne une dinitro-2,4-phénylhydrazone : le carbonyle du monoéther d'énol ne réagit pas, désactivé par la conjugaison et par l'effet mésomère du groupe alkoxy. Nous verrons que les β -énaminocétone ont le même comportement. L'estérification directe, par un chlorure d'acide et la pyridine, est un autre moyen de bloquer le carbonyle aldéhydique dans la même série (11) ; les effets mésomères, peu importants ici, n'empêchent pas la formation d'hydrazones cyclisées en (dinitro-2,4-phényl)-1-tri (et tétra) méthylène-3,4-pyrazoles.

La faible réactivité du carbonyle libre d'un monoéther d'exoénol(*) de formyl-2-cyclohexanone est confirmée par les résultats de HIRSCHMANN et ses collaborateurs. La phénylhydrazine réagit sur un dérivé du méthoxyméthylène-2-prégnène-4-one-3 en milieu acide, pour donner les phényl-1' et phényl-2'-pyrazoles-[3,2-c] isomères, en rendements à peu près égaux. Cela s'explique par une compétition entre le monoéther d'énol et le β -cétoaldéhyde, libéré par hydrolyse de l'éther moins réactif, vis à vis de la phénylhydrazine, que le β -cétoaldéhyde(21).

Ainsi, les problèmes d'identification posés par la substitution d'un atome d'azote d'un pyrazole dissymétriquement substitué, sont rarement résolus et souvent ignorés. Ces remarques justifient notre travail.

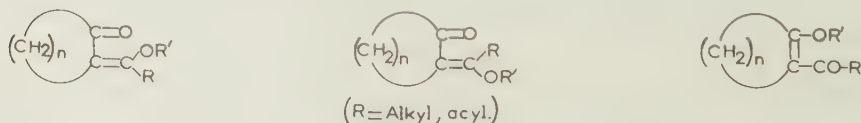
II - (DINITRO-2,4-PHENYL)-1-PYRAZOLES DERIVANT DE FORMYL-2-CYCLANONES.

Nous avons essayé de compléter l'unique travail d'ensemble dans cette série : celui de BARDOU (11).



BARDOU a réalisé la synthèse des pyrazoles IVa et VIa, respectivement en cyclisant d'abord la dinitro-2,4-phénylhydrazone de l'acétate d'énol IIa (R = CH₃) et ensuite : la dinitro-2,4-phénylhydrazone de l'éther d'énol cyclique de la formyl-2-cyclopentanone. De la même façon, les esters d'exoénol de la formyl-2-cyclohexanone conduisent au pyrazole IVb, tandis que VIb est synthétisé par cyclisation de Vb. Enfin, IVc est préparé par bromation et deshydrohalogénéation de la pyrazoline correspondante.

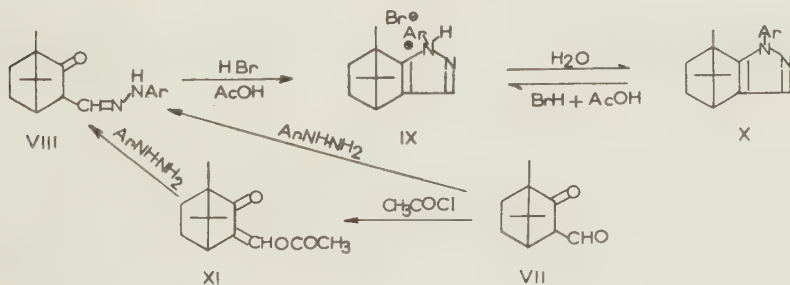
(*) Par convention, nous nommerons dérivés d'exoénol cis, d'exoénol trans ou d'énol cyclique d'acyl-2-cyclanones, respectivement, les composés :



En principe, la dinitro-2,4-phénylhydrazine doit réagir de préférence avec le carbonyle aldéhydique des formyl-2-cyclanones. La synthèse sera univoque si des conditions douces limitent la réaction. La méthode de SHINE (22), en solution : diglyme-acide acétique, offre les avantages d'un volume réactionnel restreint et d'une faible acidité. Mais le pouvoir solvant excessif du diglyme est un inconvénient, évité par l'emploi d'autres conditions = solution éthanol — acide acétique, ou même éthanol-acide chlorhydrique à basse température.

Nous avons effectivement obtenu les monodinitro-2,4-phénylhydrazones exocycliques Va et Vc, en traitant, selon SHINE, la formyl-2-cyclopentanone et la formyl-2-cycloheptanone ; BARDOU (11) a synthétisé Vb. En milieu acidocatalysé, la cyclisation des hydrazones Va et Vc s'effectue respectivement en VIa (comparé à un échantillon authentique) et VIc. Toutefois, à partir de la formyl-2-cycloheptanone, une deuxième hydrazone est isolée en faible rendement = elle n'a pu être cyclisée ; son maximum d'absorption ($\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 355 \text{ m}\mu$) est à 5 m μ en dessous de celui de l'hydrazone cyclisable, ce qui suggère une isomérisie : syn-anti.

La différence de réactivité entre les deux carbonyles s'accroît chez le formyl-3-camphre. La méthode de SHINE, aussi bien que l'action du chlorhydrate de dinitro-2,4-phénylhydrazine, donnent seulement l'hydrazone VIII ; sa structure est prouvée par IR dans le tétrachlorure de carbone : le nombre d'onde d'absorption du carbonyle, à 1751 cm^{-1} , est très comparable à celui du camphre (23).



La cyclisation de l'hydrazone VIII nécessite des conditions forcées, par suite de la faible réactivité du carbonyle cétonique. Un reflux de VIII, dans l'acide acétique-acide bromhydrique, mène au bromhydrate du pyrazole attendu : IX. Une ébullition très courte dans l'eau ou l'éthanol libère la base X ; on repasse au bromhydrate, par reflux dans le mélange : acide acétique - acide bromhydrique.

Le bromhydrate IX est, à notre connaissance, le seul sel décrit de (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazole. Nous pensons que la protonation de X s'effectue en position 1, par analogie avec les pyrazolines N-substituées (73). La basicité relativement élevée de X ($\text{PKa} = 0,36$) (199) s'explique par un facteur stérique contribuant à augmenter le PKa (Cf Chapitre I = Spectres UV et PKa des pyrazoles bicycliques) et qui s'oppose à l'effet de tension du cycle substituant (24). En IR, le bromhydrate IX est caractérisé par une bande ammonium large : $\nu_{\text{KBr}} = 2475 \text{ cm}^{-1}$; dans la région $2000\text{--}1750 \text{ cm}^{-1}$, apparaissent les bandes attribuées par WITKOP (84) au groupement immonium : $2009, 1886, 1802, \text{ et } 1764 \text{ cm}^{-1}$: cette interprétation est erronée (73) et il

est possible que ces bandes soient plutôt des harmoniques, ou bandes de combinaison, dues au noyau aromatique (73). Les absorptions des vibrations de cycle sont, vers 1610 cm^{-1} , pratiquement les mêmes dans la base et le bromhydrate.

Solides faciles à purifier, l'acétate et le benzoate d'énol de la formyl-2-cycloheptanone sont préparés par action des chlorures d'acides sur le β -cétaldéhyde, en présence de pyridine. Le carbonyle cétonique donne, dans les deux cas, une dinitro-2,4-phénylhydrazone IIIc ($R = \text{CH}_3$ ou ϕ) sans hydrolyse de l'ester. IIIc ($R = \text{CH}_3$) se cyclise facilement en pyrazole IVc comparé avec un échantillon authentique. Par contre, la cyclisation de IIIc ($R = \phi$) est plus difficile et aboutit au pyrazole VIc, non attendu. La protection du carbonyle est ici trop efficace = l'hydrolyse de l'hydrazone précède celle de l'ester, et l'hydrazine libérée réagit sur le carbonyle aldéhydique. Remarquons que certains auteurs ont effectué, avec succès, des réactions de REFORMATSKI sur le carbonyle libre du benzoate d'énol IIIb ($R = \phi$) (25-26).

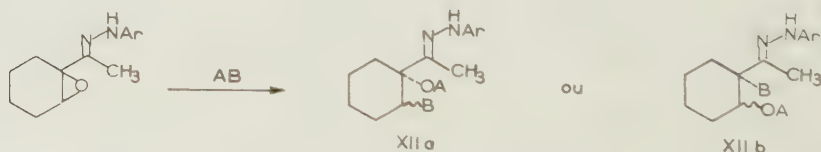
L'acétate d'exoénol du formyl-3-camphre : XI ne réagit pas sur la dinitro-2,4-phénylhydrazine, dans les conditions de SHINE ; si on insiste, on récupère VIII à la suite de l'hydrolyse de XI. Obtenir le pyrazole isomère de X est impossible par cette voie.

III - (DINITRO-2,4-PHENYL)-1-PYRAZOLES DERIVANT D'ACETYL-2-CYCLANONES.

La différence importante entre les réactivités des carbonyles des formyl-2-cyclanones, n'existe plus chez les acétyl-2-cyclanones correspondantes. Les méthodes précédentes de synthèse univoque des (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles ne sont plus applicables.

Pour résoudre ce problème, nous avons d'abord envisagé l'action d'une arylhydrazine sur une époxy-2,3-cétone [Cf (27) par exemple]. La méthode de SHINE nous a permis d'isoler la dinitro-2,4-phénylhydrazone de l'acétyl-1-époxy-1,2-cyclohexane sans ouverture de l'époxyde [c'est, à notre connaissance, le premier dérivé décrit de cette époxycétone ; notre produit est différent de celui de AKHREM (28) où, très probablement, l'époxyde s'est ouvert].

Malheureusement, la cyclisation acidocatalysée de l'hydrazone en (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazole a échoué :

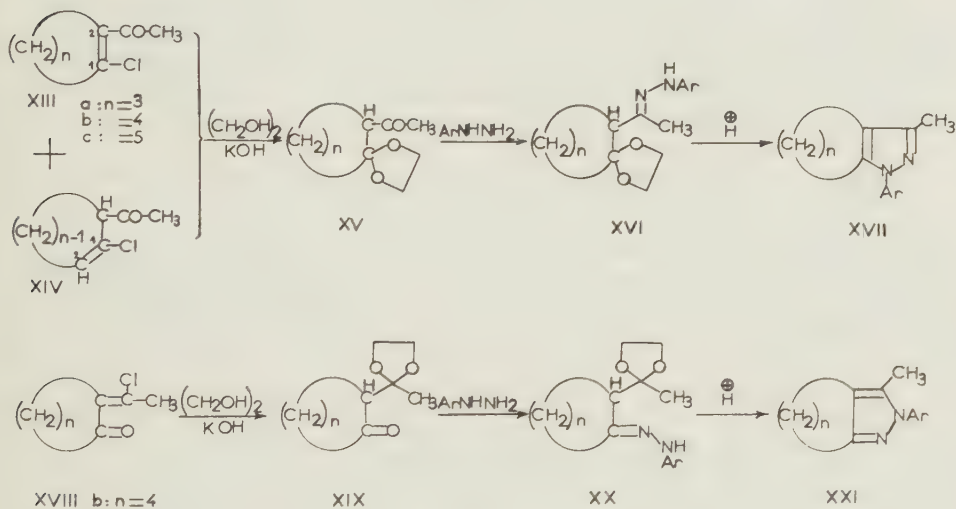


L'acide chlorhydrique dans l'éthanol ou le benzène, l'acide sulfurique ou l'acide acétique ont été essayés sans autres résultats que l'ouverture de l'époxyde par l'acide ou le solvant, et parfois deshydratation. Successivement, nous avons obtenu : XII ($A = \text{H}$, $B = \text{OC}_2\text{H}_5$), XII ($A = \text{H}$, $B = \text{Cl}$), la dinitro-2,4-phénylhydrazone de l'acétyl-1-cyclohexène et enfin : XII ($A = \text{H}$, $B = \text{OCOCH}_3$). Nous n'avons étudié ni l'isomérisie, ni la stéréochimie des produits XII. Toute-

fois, en se référant aux travaux récents de MOISEENKO et AKHREM (29) : dans l'acide acétique, c'est la dinitro-2,4-phénylhydrazone de l'acétyl-1-acétoxy-2-cyclohexanol cis qui se forme ; MOISEENKO et AKHREM ont homologué cette hydrazone en la comparant à celle de l'acétyl-1-acétoxy-2-cyclohexanol cis (85).

Une deuxième tentative, basée sur un principe entièrement différent, a été plus heureuse et nous a conduit, sans ambiguïté, aux (dinitro-2,4-phényl) 1-pyrazoles des acétyl-2-cyclanones.

1 - Schéma des synthèses décrites

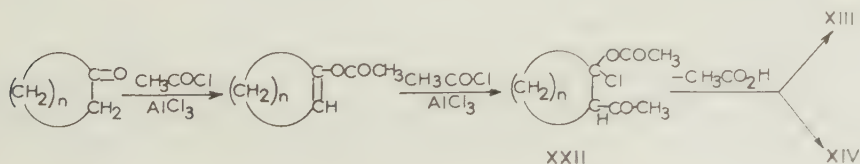


A chaque étape, des problèmes se sont posés que nous allons commenter séparément.

2 - β -Chlorovinylcétones

BRUSON et RATERINK (30) ont préparé, les premiers, la β -chlorovinylcétone XIIIb par action du chlorure d'acétyle sur la cyclohexanone, en présence de chlorure d'aluminium. JACQUIER et BRUN ont montré qu'il s'agit en réalité de l'isomère non conjugué : XIVb (31). A côté de XIVb, KOCHETKOV et ses collaborateurs (32) ont caractérisé l'isomère XIIIb par une semicarbazone sans point de fusion net ni analyse. La même réaction, à partir de la cyclopentanone, conduit au seul isomère conjugué XIIIa (32-33).

Un mécanisme a été proposé qui rend compte de la double évolution de la réaction (32) :

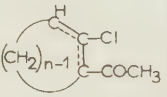


: La formation préalable de l'acétate d'énol de la cyclanone, est suivie de l'addition d'une autre molécule de chlorure d'acétyle sur la double liaison ; l'élimination d'une molécule d'acide acétique en 1,2 ou 1,6 donne respectivement XIII ou XIV.

Un tel mécanisme est critiquable ; en particulier, au stade de l'intermédiaire XXII, l'élimination d'acide chlorhydrique devrait être possible et conduire à une acétyl-2-cyclanone. Quoiqu'il en soit, par analogie avec les méthyl-1-acétyl-2-cyclohexène et méthyl-1-acétyl-6-cyclohexène (86), il semble que l'hypothèse d'une équilibration, en milieu acide, entre XIII et XIV, doive être rejetée ; remarquons également que le déplacement de la double liaison n'a pas été signalé dans le cas des homologues inférieurs : chloro-1-formyl-2-cyclènes (35-36).

Suivant le mode opératoire de KOCHETKOV (34), nous avons préparé les β -chlorovinylcétones correspondant aux : cyclopentanone, cyclohexanone et cycloheptanone. La purification de ces composés est difficile mais nécessaire pour une étude spectrale des isomères en présence. Les résultats de cette étude sont présentés dans le tableau I.

Tableau I

	RMN dans CDCl ₃		UV		UV de la dinitro-2,4-phénylhydrazine	
	XIII	XIV	$\lambda_{\text{max}}^{C_2H_5OH}$ (m μ)	ϵ	$\lambda_{\text{max}}^{C_2H_5OH}$ (m μ)	ϵ
n 3	$\{ \text{CH}_3 = 7,50\tau$ $\{ (>95 \%)$ $\text{CH}_2 \text{ en } \alpha = 7,30\tau$ $\text{CH}_2 \text{ en } \beta = 8,02\tau$	$\{ \text{CH}_3 = 7,75\tau$ $\{ (<5 \%)$ $\{ \text{H en } 2 = 4,08\tau$ $\{ (\text{Triplet mal défini})$	251	10 700	377	26 900
n 4	-	$\text{CH}_3 = 7,76\tau$ $\{ \text{H en } 6 = 6,62\tau$ $\{ (\text{Triplet mal résolu})$ $\{ \text{H en } 2 = 3,95\tau$ $\{ (\text{voir le texte})$	-	-	362	21 900
n 5	$\text{CH}_3 = 7,62\tau$ (5%)	$\text{CH}_3 = 7,73\tau (95 \%)$ $\{ \text{H en } 6 = 6,50\tau$ $\{ (\text{Triplet mal résolu})$ $\{ \text{H en } 2 = 3,82\tau$ $\{ (\text{Triplet : } J = 4,6 \text{ cps})$	260	3 640	362	22 400

En RMN, les méthyles des isomères conjugués XIII résonnent à des champs plus bas que ceux de XIV. En effet, le méthyle de XIII est pratiquement dans le plan de la double liaison C = C, du fait de la conjugaison ; il est donc plus déblindé que dans XIV où, en outre, la double liaison est plus éloignée. Les protons vinyliques en 2, de XIV, couplés notamment avec les protons en 3, donnent des triplets souvent mal résolus. Dans le spectre de XIVb cependant, le signal du proton en 2 est un sextet et les constantes des couplages de H en 2 avec les H en 3 et H en 6, sont mesurables : $J_{23} = 3,7 \text{ cps}$ et $J_{26} = 1,1 \text{ cps}$.

L'existence de la cétone conjuguée XIII est concrétisée, en UV, par une absorption relative à une transition par transfert d'électron. Par comparaison avec le spectre UV de l'acétyl-1-cylène correspondant [(87), p. 62-63], il

apparaît un déplacement bathochrome que BENSON et POHLAND (44) attribuent aux effets mésomères entraînés par l'extension du système conjugué. Les effets inductifs du chlore doivent être également considérés puisque le déplacement bathochrome est sensiblement le même si l'halogène est en α ou en β du carbonyle [(87) p. 58].

En définitive, les résultats de la RMN et de l'UV sont en accord :

- C_5 = L'isomère XIIIa domine mais XIVa est présent, contrairement aux conclusions de KOCHETKOV (32).

- C_6 = La proportion de XIVb est au moins 95 % (en tenant compte de la sensibilité de la mesure par RMN), en accord avec les résultats de JACQUIER et BRUN (31).

- C_7 = Dans le mélange des deux isomères, XIVc est largement prépondérant.

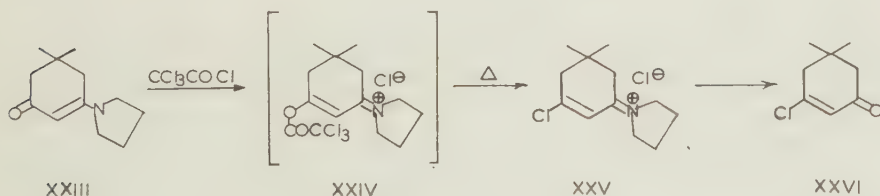
Remarquons que, dans chaque cas, seule est isolée la dinitro-2,4-phénylhydrazone de l'isomère le plus abondant.

Les composés cyclaniques apparentés présentent souvent une telle dualité de structure. MOUSSERON et JACQUIER l'ont observée dans l'acétylation du chloro-1-cyclohexène (37) ; le méthyl-1-cyclohexène acétylé donne également un mélange des deux cétones : conjuguée et non conjuguée (38-39-86) ; les semicarbazones des cétones précédentes sont stables en milieu acide, sauf en présence d'acide oxalique où la semicarbazone de la cétone non conjuguée est isomérisée en semicarbazone de l'isomère conjugué (39).

Les morpholino-1-acétyl-2-cylènes ont des comportements analogues.

Pour KOCHETKOV, NIFANTYEV et SHIBAEV (34), ce phénomène est lié aux différences conformationnelles. Le fait décisif, dans la formation de XIVb, par exemple, est la différence d'énergie relative entre les substituants de XIIIb ou XIVb, par rapport à l'intermédiaire XXIIb. Mais seules des données quantitatives précises prouveraient éventuellement la validité de cette explication.

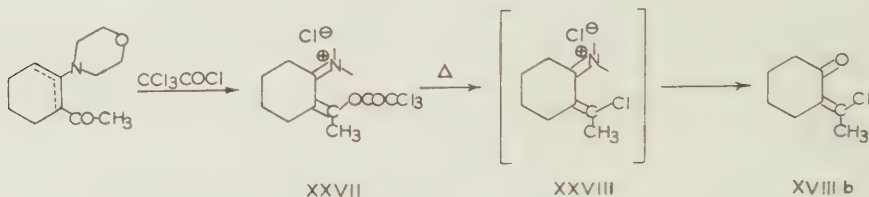
Par contre, aucune (chloro-1'-éthylidène)-2-cyclanone : XVIII n'est décrite dans la littérature. Nous avons préparé XVIIIb en utilisant une réaction de ALT et SPEZIALE (41) :



: L'acylation de la β -énaminocétone XXIII par le chlorure de trichloracétyle (ou les chlorures de tosylé ou de picrylé) donne le produit O-acylé XXVI qui se réarrange en XXV, par chauffage. L'hydrolyse ménagée du sel d'immonium libère la β -chlorovinylcétone XXVI, en faible rendement. Le réarrangement est vraisemblablement induit par l'effet attracteur des radicaux dans les

chlorures d'acides ; cela se traduit par un renforcement de la liaison -CO-O- , dans la forme intermédiaire : O-acylée, et l'attaque du carbone en 1 par l'ion chlorure.

Nous avons appliqué la méthode de ALT et SPEZIALE au morpholino-1-acétyl-2-cyclohexène. Dès le début de l'addition du chlorure de trichloracétyle, se forme un solide : vraisemblablement le sel d'immonium XXVII. Ce sel n'a pas été isolé et, après chauffage et hydrolyse, on récupère XVIIIb en faible rendement (20 %) :



La structure conjuguée de XVIIIb est prouvée par l'absorption UV de sa semicarbazone ($\lambda_{\text{max}}^{\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}} = 262 \text{ m}\mu$).

Le morpholino-1-acétyl-2-cyclopentène ne donne pas cette réaction, traité par le chlorure de trichloracétyle aussi bien que par le pentachlorure de phosphore (42).

3 - β -Cétonacétals

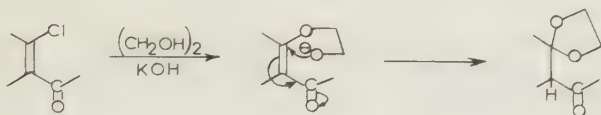
Précédemment, nous avons montré que les β -cétocétals sont des intermédiaires intéressants dans la synthèse des pyrazoles N-substitués. KOCHETKOV et ses collaborateurs préparent les β -cétocétals XVa et XVb, en traitant les β -chlorovinylcétones correspondantes par l'éthylène-glycol et la potasse (33-34). Cette réaction a été étendue à toutes les β -chlorovinylcétones que nous avons préparées, y compris le chlorométhylène-3-camphre (43).

Dans le passage de la β -chlorovinylcétone au β -cétoacétal, il est essentiel que le carbonyle bloqué reste le même. KOCHETKOV et ses collaborateurs (33) remarquent la réactivité plus faible de XIIIa par rapport aux β -chlorovinylcétones acycliques ; ils l'attribuent à la configuration *cis*-fixée du chlore et à la présence d'un substituant en α . Il reste qu'une hydrolyse du chlore vinylique est a priori possible, dans les conditions de l'acétalisation. Et si l'acétyl-2-cyclanone est libérée, la synthèse n'a plus de sens.

Dans l'éventualité d'une hydrolyse, le milieu étant très basique, la dicétone-1,3 doit subir une dégradation alcaline étudiée récemment par HAMRICK, HAUSER et HAUSER (45). Ces auteurs ont montré que l'orientation de la réaction dépend du cycle ; l'acétyl-2-cyclopentanone subit l'ouverture du cycle en acide cétonique (Rendement = 85 - 90 %), l'acétyl-2-cyclohexanone : l'ouverture du cycle (60-64 %) et la perte du groupe acétyle (30-32 %), enfin l'acétyl-2-cycloheptanone se dégrade exclusivement par perte du groupe acétyle.

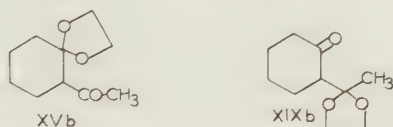
Expérimentalement, les acétalisations ne nous ont jamais conduit à des acides cétoniques. D'autre part, nous avons vérifié que le remplacement de la β -chlorovinylcétone XIVb par l'acétyl-2-cyclohexanone, dans le même milieu réactionnel et les mêmes conditions, aboutit à l'ouverture du cycle en acide ϵ -acétyl-caproïque, caractérisé par la dinitro-2,4-phénylhydrazone de son ester éthylique.

Dans ces conditions, le mécanisme probable est le suivant :



Nous avons isolé l'éther d'exoénol intermédiaire (à côté de l'acétal), dans l'acétalisation du chlorométhylène-3-camphre. Sa structure est prouvée par son spectre IR = Les bandes de vibrations OH apparaissent à 3675, 3612, et 3435 cm^{-1} , et la largeur des bandes : carbonyle à 1728-1715 cm^{-1} , double liaison à 1660-1643 cm^{-1} , suggère la présence des deux isomères cis et trans.

Les spectres de RMN des β -cétoacétals isomères :



sont entièrement compatibles avec les structures proposées. Les protons des cycles dioxolane-1,3, dont les blindages sont identiques, ne sont pas couplés et donnent un pic unique à 6,06 τ et 6,07 τ respectivement. Le carbonyle adjacent déblinde très nettement le méthyle de XVb (7,79 τ), par rapport à XIXb (8,60 τ).

4 - Dinitro-2,4-phénylhydrazones des β -cétoacétals et cyclisations

Dans cette opération, il est capital de ne pas hydrolyser l'acétal. Le seul critère valable est donc d'isoler les dinitro-2,4-phénylhydrazones des β -cétoacétals et de les caractériser.

L'action de la dinitro-2,4-phénylhydrazine en solution dans l'éthanol-acide acétique conduit aux dinitro-2,4-phénylhydrazones XVI et XX ; par contre, dans les conditions de SHINE (22), la dinitro-2,4-phénylhydrazine ne réagit pas.

En particulier, deux dinitro-2,4-phénylhydrazones XVb différentes ont été isolées à partir de XVb. Leurs spectres UV sont pratiquement identiques, mais les spectres de RMN légèrement différents : les méthyles résonnent à 7,82 τ et 7,85 τ ; une isomérisie syn-anti est ainsi vraisemblable et l'éventualité d'un dimorphisme écartée.

Nous n'avons pu obtenir la dinitro-2,4-phénylhydrazone de l'exoacétal du formyl-3-camphre dans des conditions suffisamment ménagées pour conserver la protection du carbonyle aldéhydique. Ainsi, deux tentatives de préparation univoque du pyrazole isomère de X (à partir de XI ou de l'exoacétal de VII) n'ont pas abouti.

La cyclisation des dinitro-2,4-phénylhydrazones XVI ou XX s'effectue facilement par reflux de quelques minutes dans l'éthanol en présence de traces d'acide fort. L'hydrolyse exclusive de la fonction acétal, dans ces conditions, libère une monodinitro-2,4-phénylhydrazone de dicétone-1,3 qui

se cyclise immédiatement en (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazole : XVII ou XXI. Les deux dinitro-2,4-phénylhydrazones XVIIb donnent, par cyclisation, le même pyrazole XVIIb

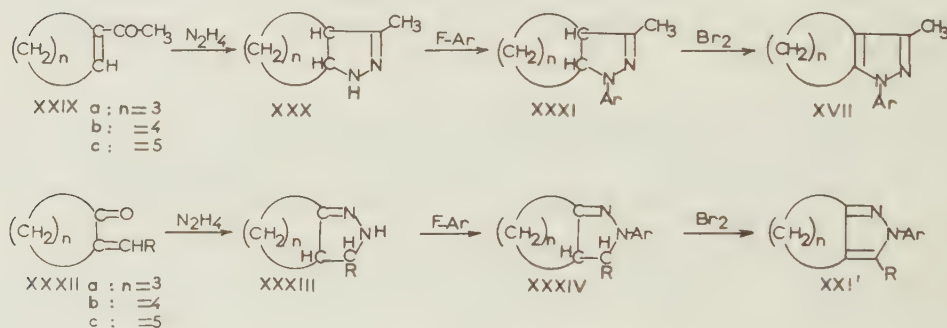
Dans chaque cas, le produit brut de cyclisation est presque pur ; nous avons vérifié par chromatographie sur couche mince (CCM) l'absence du pyrazole isomère non attendu.

En conclusion, par cette voie, nous avons obtenu les (dinitro-2,4-phényl)-1 méthyl-3-tri, tétra-, et pentaméthylène-4,5-pyrazoles ainsi que le (dinitro-2,4-phényl)-1-tétraméthylène-3,4-méthyl-5-pyrazole. Il est évident que la méthode est générale : rien ne s'oppose à ce qu'on remplace, par exemple, la dinitro-2,4-phénylhydrazine par une autre hydrazine substituée.

Dans le double but de contrôler ces résultats et de synthétiser les (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles manquants, nous avons recherché une autre méthode de synthèse univoque des pyrazoles XVII et XXI.

IV - SYNTHÈSES UNIVOQUES DE (DINITRO-2,4-PHENYL)-1-PYRAZOLES DERIVANT D'ACYL-2-CYCLANONES : PAR L'INTERMÉDIAIRE DE PYRAZOLINES.

1 - Schéma des synthèses décrites :



Nous commenterons chaque étape séparément.

2 - Cétones $\alpha\beta$ -éthyléniques :

Les acétyl-1-cyclènes XXIX ont tous été préparés, selon ROYALS et HENDRY (47), par condensation, à température ambiante, du cyclène et de l'anhydride acétique, en présence de chlorure stannique. A cette température, la réaction secondaire de formation de l'acétate de cyclohexyle (46) est importante et limite les rendements à 40-50 %. CASALS a récemment montré qu'en opérant à basse température, dans le chlorure de méthylène, les rendements en cétones $\alpha\beta$ -éthyléniques augmentent (46).

Les cétones XXIX ont été soigneusement distillées et caractérisées par leurs dinitro-2,4-phénylhydrazones ou leurs semicarbazones. La dernière fraction de distillation perd de l'acide chlorhydrique et résinifie ; il s'agit probablement du chloro-1-acétyl-2-cyclane, présent contrairement aux dires

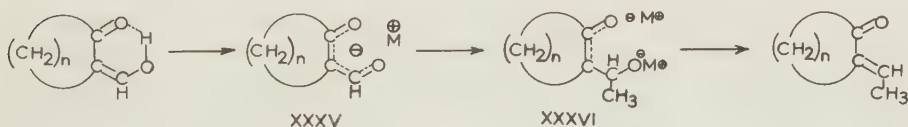
de ROYALS et HENDRY. La chlorocétone ou la cétone $\beta\gamma$ -éthylénique [signalée en faibles rendements : 2 à 6%, par CASALS (46)] ne sont pas gênantes pour la suite.

Au contraire, la synthèse des éthylidène-2-cyclanones XXXII ($R = CH_3$) a été réalisée au moyen de deux méthodes différentes.

BIRKOFER, KIM, ENGELS (48) obtiennent XXXIIa ($R = CH_3$) en condensant la morpholinoénamine de la cyclopentanone et l'éthanal, par deshydratation intermédiaire de l'énamine du β -cétole correspondant. Le rendement en cétone XXXIIa ($R = CH_3$) est faible mais la valeur de la méthode réside plutôt dans l'absence de produit $\alpha\alpha'$ -disubstitué.

Nous avons essayé d'étendre la réaction de BIRKOFER, KIM, ENGELS aux morpholinoénamines de la cyclohexanone ou de la cycloheptanone, mais en vain.

Les cétones XXXIIb ($R = CH_3$) et XXXIIc ($R = CH_3$), ont été finalement obtenues selon DREIDING et NICKEL (49). L'iodure de méthyl-magnésium agit sur les formyl-2-cyclohexanone et -cycloheptanone, pour donner les éthylidène-2-cyclohexanone et -cycloheptanone. L'organo-magnésien attaque préférentiellement le carbone aldéhydique de l'ion énoate XXXV formé primitivement :



Les β -cétoles ne sont pas entièrement deshydratés par hydrolyse acide. Pour obtenir des cétones $\alpha\beta$ -éthyléniques pures, nous les avons distillées sur sulfate acide de potassium. Les cétones XXXII ($R = CH_3$) ont été caractérisées par leurs dinitro-2,4-phénylhydrazones ou leurs semicarbazones.

3 - Pyrazolines-2 bicycliques :

Les pyrazolines-2 bicycliques mentionnées dans la littérature sont peu nombreuses.

La méthode classique de préparation, à partir d'une cétone $\alpha\beta$ -éthylénique et d'une hydrazine, a été adaptée à la série cyclique par KOST et GRANDBERG. La tétraméthylène-3,4-pyrazoline-2, N-substituée ou non, est obtenue à partir de l'iodométhylate de la base de MANNICH de la cyclohexanone et d'hydrazines substituées ou non (50-51). Le chloro-1-acétyl-2-cyclohexane se condense avec l'hydrate d'hydrazine et donne ainsi la méthyl-3-tétraméthylène-4,5-pyrazoline-2 (51).

Les semicarbazones d'acétyl-1-cyclohexènes, chauffées à 200° C, se transposent en carbamido-1-méthyl-3-tétraméthylène-4,5-pyrazolines-2 (52).

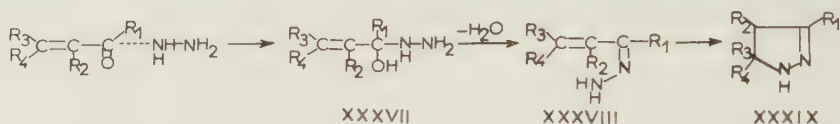
D'autres principes sont applicables pour parvenir aux pyrazolines-2 bicycliques. Récemment, HASSNER et MICHELSON (53) ont montré que la création de la liaison N-N est possible par deshydratation d'oximes de (N-phénylamino)-3-cétones ; ainsi ont été préparées les diphenyl-1,5-tri, et tétraméthylène-3,4-pyrazolines-2.

Cyclisées par l'hydrate d'hydrazine, des dicétones-1,6 aliphatiques conduisent à des pyrazolines-2 substituées par un cycle à cinq éléments : les dialkyl-3, 5-triméthylène-4, 5-pyrazolines-2 (54).

Les additions dipolaires-1,3, selon HUISGEN, sont, ici encore, une voie générale vers les polyméthylène-4,5-pyrazolines-2 : La diphenylnitrile-imine (12) ou une sydnone (55) réagissent avec la plupart des cyclènes en donnant des pyrazolines-2 bicycliques à jonction de cycles cis.

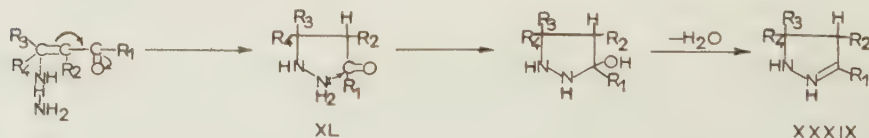
Nous avons préparé les pyrazolines-2 bicycliques XXX et XXXIII par action de l'hydrate d'hydrazine sur les cétones XXIX et XXXII. Le mécanisme de ces réactions n'a jamais été élucidé de façon certaine ; en fait, deux processus sont possibles (56).

L'addition-1,2 conduit d'abord à une hydrazone, cyclisée ensuite en pyrazoline-2. Des études cinétiques récentes de la réaction, par voie polarographique (57), n'ont pas permis de mettre en évidence la phénylhydrazone de la benzalacétophénone ; les auteurs en ont déduit que la cyclisation est pratiquement instantanée et que la vitesse globale ne dépend que de celle de la deshydratation du produit de condensation primaire XXXVII :



En général, les hydrazones d'aldéhydes $\alpha\beta$ -éthyléniques, au contraire des hydrazones de cétones $\alpha\beta$ -éthyléniques, sont isolables car difficiles à cycliser (93). Ainsi, BARDOU (11) n'a pas réussi à cycliser les hydrazones des cyclopentène-1- et cyclohexène-1-carboxaldéhydes. De même, à partir du cyclohexadiène-1,4-carboxaldéhyde, nous n'avons obtenu que l'hydrazone et l'azine correspondantes dont les structures ont été prouvées par voies spectrale (Cf Partie expérimentale) et chimique : Le fluoro-1-dinitro-2,4-benzène donne la dinitro-2,4-phénylhydrazone de l'aldéhyde : à froid, avec l'hydrazone, après 6 heures de reflux dans le cas de l'azine.

L'addition-1,4 est également possible quoique moins invoquée. Ici, l'hydrazine attaque d'abord la position 4, le cycle se ferme ensuite :



: Les structures des pyrazolines, termes de réaction, dépendent du mécanisme uniquement si l'hydrazine est dissymétrique.

Une preuve directe de l'existence de l'addition-1,4 est apportée par CURTIS, HASSAL et WEATHERSON (58). Ces auteurs ont isolé un produit de di-addition-1,4 formé par la condensation d'une molécule de dinitro-2,4-phénylhydrazine et de deux molécules de cétone $\alpha\beta$ -éthylénique : l'azote, fixé en 4 dans XL, attaque la position 4 d'une autre molécule de cétone.

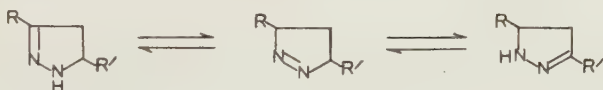
Les rendements en pyrazolines XXX et XXXIII sont généralement bons mais la décomposition et le dégagement d'azote commencent déjà quelques

minutes après distillation. On conserve cependant ces produits quelques jours sous azote, à basse température. A cause de cette instabilité, les deux pyrazolines obtenues solides : XXXc et XXXIIIb - ($R = \phi$) n'ont pu être recristallisées.

La plupart des pyrazolines ont été caractérisées par leurs picrolonates. Nous avons vérifié l'absence d'hydrazone, à côté de la pyrazoline, par action du fluoro-1-dinitro-2,4-benzène qui ne donne jamais de dinitro-2,4-phényldrazone.

Le principe de cette méthode de synthèse univoque de (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles repose sur la non-identité des positions 3 et 5 des pyrazolines-2 : Il n'est valable qu'en l'absence complète d'isomérisation à tous les stades.

Or, il est maintenant bien établi (56) que certaines pyrazolines-2 s'isomérisent par l'intermédiaire d'une structure pyrazoline-1 :



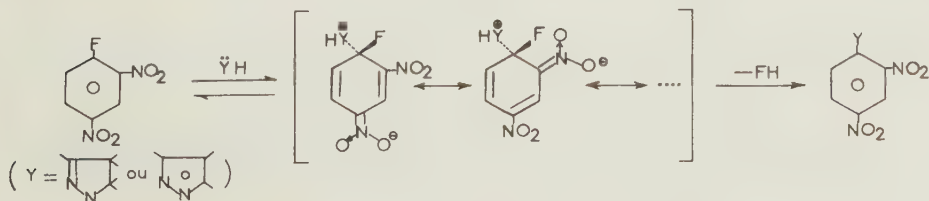
Cette tautomérisation est catalysée par les acides (59), les bases ou la chaleur, et elle s'oriente constamment vers la pyrazoline la plus conjuguée ou hyperconjuguée (56).

Les pyrazolines que nous avons préparées ne se sont pas isomérisées. Les conditions ne s'y prêtent pas : la température n'a jamais dépassé 120°C , le milieu est trop faiblement basique (hydrazine en excès) et les systèmes conjugués sont sensiblement égaux dans les pyrazolines isomères XXX et XXXIII. D'autre part, les spectres RMN sont compatibles avec les structures attendues ; les méthyles de XXXa et XXXc résonnent à 8,11 et 8,15 τ respectivement, légèrement divisés par couplage avec le proton en 4 ($J = 1,3$ cps et $J = 1,5$ cps) ; par contre, le méthyle de XXXIIIb ($R = \text{CH}_3$) est un doublet ($J = 6,0$ ou $6,5$ cps) dû au couplage avec le proton en 5.

4 - (Dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazolines :

Il convenait de stabiliser les pyrazolines bicycliques instables, en substituant la position 1 par le fluoro-1-dinitro-2,4-benzène = les pyrazolines N-arylées sont alors des solides stables, faciles à purifier.

Cette réaction est une substitution nucléophile aromatique, induite par les groupements nitro (60 et 88). Le carbone lié au fluor prend un certain caractère sp^3 ce qui le rend apte à subir une attaque nucléophile de la part du doublet de l'azote :



Dans le complexe intermédiaire (61), stabilisé par résonance, la liaison C-N s'établit sans rupture de la liaison C-F.

Les substituants de la pyrazoline ont un double effet :

- Ils peuvent, en position 5, interférer stériquement, au niveau du complexe intermédiaire, avec le groupe O-nitro du noyau aromatique.

- Ils ont une influence directe sur le caractère nucléophile de l'azote en 1.

Les conditions de la réaction dépendent ainsi des substituants de la pyrazoline. XXX et XXXIII (R = CH₃) sont très facilement arylées, à froid, par simple mélange des solutions éthanoliques de pyrazolines et de réactif ; par contre, XXXIIIb (R = ϕ) nécessite un court reflux pour réagir.

La présence d'acide fluorhydrique dans le milieu réactionnel est une cause éventuelle d'isomérisation de la pyrazoline non substituée n'ayant pas encore réagi (59-62). Mais, compte tenu de nos conditions expérimentales, une isomérisation des pyrazolines à ce stade, est peu probable. Nous verrons que la RMN confirme l'absence totale d'isomérisation.

5 - Deshydrogenation de (Dinitro-2,4-Phényl)-1-Pyrazolines :

Diverses méthodes ont été mises en oeuvre, pour deshydrogéner les pyrazolines en pyrazoles. Parmi les plus récentes, citons celle de KOST, GRANDBERG et YAGUZHINSKII (51) qui utilisent le soufre à 200° C. Le chloranile permet la deshydrogénation de diphényl-1,3-pyrazolines-2 substituées en 4,5 par des cycles à fortes tensions internes (12).

Si les positions 3 et 4 des (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazolines à deshydrogéner sont monosubstituées, l'action du brome dans le chloroforme permet le passage aux (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles (63). Le comportement énamine de la (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoline explique le mécanisme de l'aromatisation (64 et 89) :

- Bromation en 3 de la forme pyrazoline-1, par analogie avec les énamines.
- Déshydrohalogénéation créant une double liaison en 3,4.
- Isomérisation acidocatalysée de la pyrazolénine obtenue, en pyrazole.

Nous avons choisi ce procédé facile à mettre en oeuvre, efficace et qui permet une purification aisée des produits.

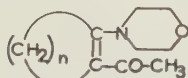
La méthode a échoué dans un cas seulement. Malgré plusieurs tentatives, la deshydrogénation de XXXIa en XVIIa n'a pu être réalisée : le brome dans l'acide acétique, l'acide perchlorique ou l'acide nitrique, est inopérant, de même que le soufre à 110° C [et ceci est un fait général, vérifié sur un grand nombre de (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazolines (73)].

Il est significatif que l'aromatisation échoue dans ce cas unique. En effet, le passage : XXXIa $\longrightarrow$ XVIIa revient à augmenter la tension interne du cycle substituant, ce qui défavorise la réaction. Rapprochons simplement de ce fait, le travail de KUEHNE et ses collaborateurs (10), déjà cité, où la seule amino-5-pyrazoline-2 assez stable pour être isolée est la diphényl-1,3-triméthylène-4,5-pyrrolidino-5-pyrazoline-2. De même, la bromation d'acénaphtho-isoxazolines-2, par le bromosuccinimide, aboutit à un dérivé bromé en 5 et stable (65).

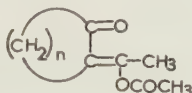
Les (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles, termes de cette synthèse, sont identiques à ceux préparés à partir des β -chlorovinylcétones.

Certains de ces pyrazoles avaient déjà été synthétisés par EISTERT et WESSENDORF (66) et nous sommes en contradiction avec la plupart des résultats de ces auteurs (67).

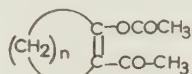
EISTERT et WESSENDORF homologuent le (dinitro-2,4-phényl)-1-méthyl-3-triméthylène-4,5-pyrazole ($F = 166^{\circ}\text{C}$) et le (dinitro-2,4-phényl)-1-méthyl-3-tétraméthylène-4,5-pyrazole ($F = 183^{\circ}\text{C}$), en condensant la dinitro-2,4-phénylhydrazine, respectivement, avec XLI ($n = 3$) et XLI ($n = 4$) (Des produits intermédiaires sont signalés mais non caractérisés).



XLI



XLII



XLIII

De la même manière, sont obtenus : le (dinitro-2,4-phényl)-1-triméthylène-3,4-méthyl-5-pyrazole ($F = 148^{\circ}\text{C}$), à partir de XLII ($n = 3$) via la dinitro-2,4-phénylhydrazone ($F = 210^{\circ}\text{C}$), et le (dinitro-2,4-phényl)-1-tétraméthylène-3,4-méthyl-5-pyrazole ($F = 121^{\circ}\text{C}$), à partir de XLII ($n = 4$).

Par comparaison avec nos propres résultats, on constate :

1/ La coïncidence des points de fusion des (dinitro-2,4-phényl)-1-méthyl-3-triméthylène-4,5-pyrazoles ; par contre, nous sommes en désaccord en ce qui concerne le (dinitro-2,4-phényl)-1-triméthylène-3,4-méthyl-5-pyrazole.

2/ L'inversion des points de fusion des (dinitro-2,4-phényl)-1-méthyl-3-tétraméthylène-4,5-pyrazole et (dinitro-2,4-phényl)-1-tétraméthylène-3,4-méthyl-5-pyrazole.

Au chapitre III, nous analyserons ces contradictions. Nous verrons que la cyclisation de la dinitro-2,4-phénylhydrazone de XLII ($n = 3$) conduit au pyrazole XXIIa qui fond à 192°C , contrairement au pyrazole obtenu par EISTERT et WESSENDORF. De plus, nous montrerons que XLI ne peut donner de dinitro-2,4-phénylhydrazone sans subir l'hydrolyse, et que XLII s'isomériserait en XLIII : ainsi s'explique l'inversion des points de fusion constatée précédemment.

En conclusion, mis à part le pyrazole XVIIa, la méthode de synthèse univoque par l'intermédiaire des pyrazolines a atteint ses buts : Contrôler la structure des (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles déjà disponibles, et préparer ceux qui manquaient. Elle apparaît, en plus, extensible à la série des phényl-3-(ou 5)-pyrazolines-2 bicycliques dont nous avons amorcé l'étude.

V - RMN ET STEREOCHIMIE DES PYRAZOLINES-2 BICYCLIQUES

Les synthèses précédentes ont mis à notre disposition une série d'hétérocycles nouveaux : pyrazolines et pyrazoles, étudiés par voie chimique. Attachons-nous maintenant à relier, à leurs structures, les spectres RMN et UV de ces composés.

Une étude stéréochimique préalable des pyrazolines-2 préparées est nécessaire pour interpréter leurs spectres de RMN.

1 - Stéréochimie des pyrazolines-2

La conformation du cycle pyrazoline-2 est mal connue : seul le chlorhydrate de la pyrazoline-2 elle-même, a été étudié aux rayons X (77).

On admet que le cycle n'est pas tout à fait plan, le carbone en 5 se trouvant hors du plan des autres 4 atomes.

Les substitutions des positions 4 et 5 créent des possibilités d'isomérisie cis-trans

La RMN mise à part, les méthodes physiques sont, en général, incapables de caractériser les isomères cis-trans des pyrazolines-2 ; cela explique la rareté des travaux sur ce sujet.

JONES (68) a réussi à isoler les dicarbométhoxy-3,4-phényl-5-pyrazolines-2 cis et trans, par réaction du phényldiazométhane sur le fumarate de diméthyle ; le maléate de diméthyle leur donne uniquement l'isomère trans. Les pyrazolines-2 sont caractérisées par IR et l'attribution des structures repose seulement sur la détermination théorique des conformations préférentielles des pyrazolines-1 intermédiaires.

La phénylhydrazine se condense avec la benzal-désoxybenzoïne ou la méthylène-désoxybenzoïne pour donner, respectivement, les tétraphényl-1,3,4,5-pyrazolines-2 cis et trans, et la triphényl-1,3,4-pyrazoline-2 cis (69). Ces résultats sont contredits par HASSNER et MICHELSON (70) : ils annoncent, sans démonstration, qu'il s'agit plutôt des : pyrazoline trans et pyrazole correspondants.

Par analogie avec les réactions de DIELS-ALDER, HUISGEN et ses collaborateurs (12) admettent la stéréospécificité de l'addition des dipolarophiles-1,3 : diphénylnitrile-imine et alcènes. En particulier, si l'alcène est un cyclène, la jonction des cycles est cis. Les stilbènes cis et trans conduisent respectivement aux tétraphényl-1,3,4,5-pyrazolines-2 cis et trans. L'anhydride maléique donne l'anhydride de la diphényl-1,3-dicarboxy-4,5-pyrazoline-2 cis, et le fumarate de diméthyle la diphényl-1,3-dicarbométhoxy-4,5-pyrazoline-2 trans.

La seule étude par RMN de la stéréochimie des pyrazolines-2 est celle de HASSNER et MICHELSON (53 et 70). En série bicyclique, ils ont vérifié que la phénylhydrazone de la benzylidène-2-cyclohexanone se cyclise, dans l'acide acétique, en diphényl-1,5-tétraméthylène-3,4-pyrazoline-2 trans ; dans l'éthanol-acide chlorhydrique, l'isomère cis est obtenu. Les constantes de couplage des protons en 4 et 5 des isomères cis sont constamment supérieures à celles des isomères trans. HUISGEN donne également $J_{4,5} = 11,9$ et $4,9$ cps pour les tétraphényl-1,3,4,5-pyrazolines-2 cis et trans, et $J_{4,5} = 13,0$ et $4,9$ cps pour les diphényl-1,3-dicarbométhoxy-4,5-pyrazolines-2 cis et trans (91). Ces constantes de couplage ne suivent pas la relation de KARPLUS [(79) p. 49] ; la relation : J-cis > J-trans est opposée à celle des oléfines cis et trans [(79) p. 52] et différente de celle des cyclopropanes [(72 p. 86).

C'est aussi par RMN que nous avons mis en évidence la stéréoisomérisie de nos pyrazolines-2 bicycliques.

2 - Spectres RMN des polyméthylène-3,4-méthyl-5-pyrazolines-2 :

Les signaux RMN des pyrazolines XXXIV ($R = CH_3$) sont dédoublés = deux isomères sont donc présents, dans chaque échantillon. Une structure pyrazoline-3 est à écarter car, en IR, la vibration NH n'apparaît pas. Par contre, l'isomérisie cis-trans des protons en 4 et 5 permet d'interpréter ces spectres RMN.

Les essais de séparation des isomères cis et trans, par recristallisations fractionnées, ont échoué. C'est seulement par CCM analytique que la séparation est possible. Sur le chromatogramme, reproduit ci-dessous, on constate que : Rf. trans > Rf. cis (L'adsorbant est l'alumine G, en épaisseur de 0,25 mm ; l'éluant est un mélange de 50 % d'éther de pétrole : Eb = 40-50° C et 50 % d'éther) :



Malheureusement, une séparation sur une plus grande échelle (CCM préparative) a échoué.

Des isomères purs en RMN ont pu, cependant, être isolés, après reflux du mélange des pyrazolines cis et trans dans l'acide acétique. La structure trans leur a été assignée puisque l'épimérisation est orientée, en principe, vers le produit thermodynamiquement le plus stable.

Ainsi XXXIVb (R = CH₃), mélange : cis + trans, donne le seul isomère trans, après 10 heures de reflux. Si le reflux est prolongé pendant 22 heures, à côté de l'isomère trans, se forme, par deshydrogénation de la pyrazoline, le pyrazole XXIb, décelé, en RMN, par le signal méthyle caractéristique, à 8,27 τ dans le benzène (Voir : RMN des pyrazoles bicycliques).

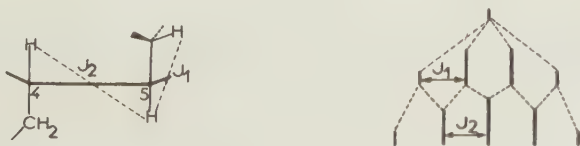
A partir de XXXIVc (R = CH₃), 5 heures de reflux suffisent pour obtenir l'isomère trans.

L'épimérisation de la (dinitro-2,4-phényl)-1-triméthylène-3,4-méthyl-5-pyrazoline-2 cis n'a pas été possible. Si on augmente la durée du reflux (jusqu'à 27 heures), on n'observe qu'une très légère évolution de l'intensité des signaux dans le spectre RMN du mélange. On a donc attribué les signaux du spectre de XXXIVa (R = CH₃) par analogie avec ceux des autres pyrazolines.

Les spectre de RMN des pyrazolines XXXIII et XXXIV sont résumés dans le tableau II.

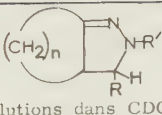
Les méthyles en 5 sont couplés avec le proton en 5 seulement : ils apparaissent sous forme de doublets. Les constantes de couplage des méthyls trans (6,0 cps) sont légèrement inférieures à celles des méthyls cis (6,5 cps).

L'interprétation de la multiplicité des signaux H₅ trans (quintuplets) suppose que les constantes de couplage J₁ et J₂ (voir la figure) sont égales ou peu différentes : |J₁ - J₂| < 0,5 cps. Dans ces conditions, le schéma suivant permet d'expliquer le quintuplet :

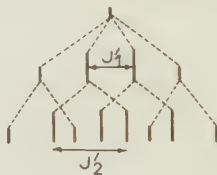
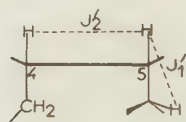


: La constante de couplage des protons 4 et 5 est : J₄₅, trans = 6,0 cps.

Tableau II

 Solutions dans CDCl_3				Substituants en 5 (méthyle ou phényle)	Protons en 5.
n	R	R'	Isomères		
3	CH_3	DNP	cis + trans	cis = 8,93 τ (d). J = 6,5 cps trans = 8,43. (d). J = 6,0 cps	trans = 5,87. (quint.) J = 6,0 cps
4	CH_3	H	cis + trans	cis = 8,98. (d). J = 6,5 cps trans = 8,73. (d). J = 6,0 cps	-
4	CH_3	DNP	cis + trans	cis = 8,87. (d). J = 6,5 cps trans = 8,62. (d). J = 6,0 cps	cis = 5,43. (octet) $\left\{ \begin{array}{l} J_1' = 6,5 \text{ cps} \\ J_2' = 10,5 \text{ cps} \\ J = 6,0 \text{ cps} \end{array} \right.$ trans = 5,99. (quint.)
4	CH_3	DNP	trans	8,62. (d). J = 6,0 cps	5,99. (quint.) J = 6,0 cps
4	$\emptyset$	DNP	trans	2,69. (multiplet)	5,17. (d). J = 7,5 cps
5	CH_3	DNP	cis + trans	cis = 8,95. (d). J = 6,5 cps trans = 8,69. (d). J = 6,0 cps	cis = 5,44. (octet) $\left\{ \begin{array}{l} J_1' = 6,5 \text{ cps} \\ J_2' = 9 \text{ cps} \\ J = 6,0 \text{ cps} \end{array} \right.$ trans = 6,00. (quint.)
5	CH_3	DNP	trans	8,69. (d). J = 6,0 cps	6,00. (quint.) J = 6,0 cps

Si les constantes de couplage sont différentes, le signal du proton en 5 est un octet ; c'est le cas de H_5 cis :



: On trouve ainsi : $J_{(45)}$ cis = 9 ou 10,5 cps.

Ces valeurs sont compatibles avec les résultats de HUISGEN (91) et les relations de HASSNER et MICHELSON (70) sensiblement :

$$J_{(45)} \text{ cis} > J_{(45)} \text{ trans} \quad \text{et} \quad \begin{cases} J_{(45)} \text{ cis} = 10 - 14 \text{ cps.} \\ J_{(45)} \text{ trans} = 3 - 10 \text{ cps.} \end{cases}$$

D'ailleurs, par application de ces relations, la structure trans a été attribuée à la (dinitro-2,4-phényl)-1-tétraméthylène-3,4-phényl-5-pyrazoline-2 ($J_{(45)} = 7,5 \text{ cps}$).

L'examen du tableau II montre que les glissements chimiques des protons ou méthyles en 5 dépendent de la conformation et relativement peu de la taille du cycle accolé :

- Les pics méthyles des isomères trans sont constamment déblindés par rapport aux méthyls cis.

- Au contraire, les protons H_5 des isomères trans sont blindés par rapport aux protons H_5 cis.

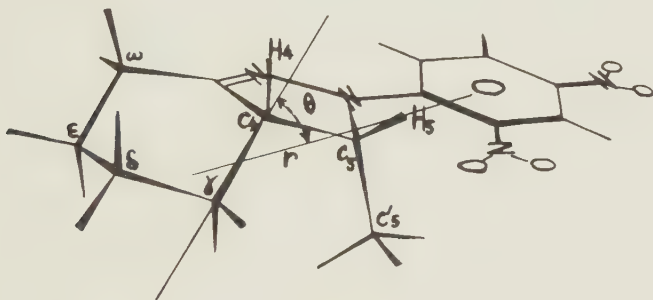
Masqués par les pics méthylènes cyclaniques, les protons en 4 ne sont visibles sur aucun spectre.

HASSNER et MICHELSON (70) ont calculé les contributions des diverses liaisons chimiques de la molécule aux blindages de H_5 dans les diphényl-1,5-tri et -tétraméthylène-3,4-pyrazolines-2. Nous avons adapté le principe de ces calculs à nos propres pyrazolines.

La formule de MAC-CONNELL [(72) p. 112-114] donne la contribution $\Delta\sigma$ au blindage d'un proton par une liaison déterminée :

$$\Delta\sigma = \frac{(1 - 3\cos^2\theta)\Delta\kappa}{3r^3} \quad (1)$$

$\Delta\kappa$ = Différence entre les susceptibilités diamagnétiques transverses et longitudinales de la liaison.
 r = Distance entre le centre de gravité électrique de la liaison, et le centre du proton.
 θ = Angle aigu de l'axe de la liaison et la direction du segment r .



Quelles sont les liaisons de la molécule qui blindent différemment les positions 5 : cis et trans ?

- Les liaisons du cycle pyrazoline-2, à peu près plan, ont sensiblement la même action.

- D'autre part, nous supposons que le noyau dinitro-2,4-phényle est, du point de vue de la RMN, statistiquement coplanaire au noyau pyrazoline ; notre hypothèse est fondée sur les raisons suivantes :

1/ Les signaux RMN des méthyles en 5 de la (dinitro-2,4-phényl)-1-triméthyl-3,5,5-pyrazoline-2 sont confondus à $8,37\tau$ dans $CDCl_3$ (73). Le noyau aromatique est donc statistiquement dans le plan du cycle pyrazoline : s'il en était autrement, les blindages des méthyles en 5, par effet d'anisotropie diamagnétique, seraient différents.

2/ Les interactions stériques entre le méthyl-5 et le noyau dinitro-2,4-phényle sont exclues car les absorptions UV des (dinitro-2,4-phényl)-1-polyméthylène-3,4-pyrazolines-2 et des (dinitro-2,4-phényl)-1-polyméthylène-3,4-méthyl-5-pyrazolines-2 sont peu différentes (Voir : Partie expérimentale).

3/ Les méthyls cis et trans de la tétraméthylène-3,4-méthyl-5-pyrazoline-2 résonnent, en RMN, respectivement à $8,73\tau$ et $8,98\tau$. Si on substitue la position 1 par un groupement dinitro-2,4-phényle, ces valeurs deviennent : $8,62\tau$ et $8,87\tau$: Le groupement dinitro-2,4-phényle déblinde également les positions cis et trans.

En conclusion, seules les liaisons C-C du cycle substituant ont une action discriminante ; parmi celles-ci, les liaisons : $\gamma\delta$, $\delta\epsilon$, $\epsilon\omega$ ont des contributions négligeables (70) : il reste uniquement : C_4-C_5 (voir figure).

Pour calculer r et θ , nous avons utilisé les relations de BOTHNER-BY et NAAR-COLIN (74), employées par HASSNER et MICHELSON :

$$r^2 = \frac{19}{12} c^2 + b^2 + \frac{bc}{9} (7 - 8 \cos \varphi) \quad (2) \quad \begin{array}{l} b = \text{longueur liaison C - H (1,09 \AA)} \\ c = \text{longueur liaison C - C (1,54 \AA)} \end{array}$$

$$\cos \theta = \frac{15 c + (2 - 16 \cos \varphi) b}{18 r} \quad (3) \quad \varphi = \text{angle dièdre des plans : } \widehat{H_4 C_4 C_5} \text{ et } \widehat{H_5 C_5 C_4}$$

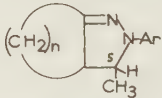
L'angle φ a été calculé trigonométriquement (83) à partir des distances $C_5 C'_5$ mesurées sur modèles DREIDING. [HASSNER et MICHELSON ont montré qu'une variation importance de φ ($\Delta\varphi = 15^\circ$) modifiait peu $\Delta\sigma$ (70)]. Les grandeurs r et θ ont été également mesurées directement sur les modèles. Pour calculer le blindage des protons d'un méthyle, nous avons supposé que la position moyenne de ces protons est au centre du cercle qu'ils décrivent par libre rotation. Enfin, la valeur de MUSER (75) :

$$\Delta\sigma_{(C-C)} = 8,3 \pm 1,0 \cdot 10^{-30} \text{ cm}^3/\text{molécule}$$

a été choisie.

Les résultats des calculs sont exposés dans le tableau III :

Tableau III

		φ_0	$r \times 10^8 \text{ cm}$		θ°		$\Delta\sigma \text{ ppm}$	
n	Substituants en 5		Calc.	Mesur.	Calc.	Mesur.	Calc.	Mesur.
3	H cis	98	2,54	2,68	53	47	- 0,02	- 0,05
	H trans	46	2,28	2,40	71	67	+ 0,16	+ 0,12
	CH ₃ cis	46	2,80	-	83	-	+ 0,12	-
	CH ₃ trans	98	3,16	-	57	-	+ 0,01	-
4 ou 5	H cis	114	2,62	2,72	47	43	- 0,05	- 0,08
	H trans	28	2,22	2,28	76	80	+ 0,21	+ 0,21
	CH ₃ cis	28	2,71	-	90	-	+ 0,14	-
	CH ₃ trans	114	3,27	-	48	-	- 0,03	-

Le résultat le plus remarquable est la prévision des positions relatives des signaux : H_5 ou méthyls-5 :

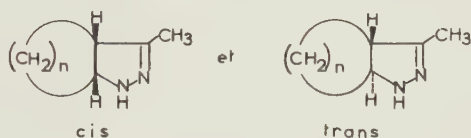
- Les H_5 trans sont blindés par rapport aux H_5 cis correspondants.
- Les méthyls-5 trans sont déblindés par rapport aux méthyls-5 cis correspondants.

Mais en comparant les tableaux II et III, on remarque qu'il existe un écart important entre les différences (calculées ou observées) des glis-

séments chimiques : H cis — H trans et Méthyls cis — Méthyls trans. Cela tient, probablement, aux approximations du calcul.

3 - Spectres RMN des méthyl-3-polyméthylène-4,5-pyrazolines-2 :

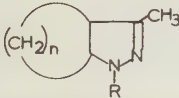
A priori, les méthyl-3-polyméthylène-4,5-pyrazolines-2 peuvent présenter une isomérisie *cis-trans* de jonction des cycles :



En fait, les spectres RMN prouvent que les pyrazolines que nous avons préparées sont des corps purs. Pour des cycles substituants moyens (C_5, C_6, C_7), l'isomère le plus probable est le *cis* : dans l'isomère *trans*, les modèles montrent que la liaison $C = N$ impose une trop forte tension.

La présence du seul isomère *cis* simplifie les spectres RMN par rapport aux pyrazolines isomères :

Tableau IV

 Solutions dans CDCl_3		Méthyl - 3	H - 4	H - 5
n	R			
3	H	8,11 τ (d). $^4J = 1,3$ cps	6,65 τ (multiplet)	$\left\{ \begin{array}{l} 5,81\tau \text{ (multiplet)} \\ J_{45} = 9 \text{ cps} \end{array} \right.$
3	DNP	7,97. (d). $J = 1$ cps	6,43. (multiplet)	$\left\{ \begin{array}{l} 5,27. \text{ (multiplet)} \\ J_{45} = 9 \text{ cps} \end{array} \right.$
4	DNP	8,01. (d). $J = 1,2$ cps	-	-
5	H	8,15. (d). $J = 1,5$ cps	-	-
5	DNP	8,05. (d). $J = 1,5$ cps	6,82. (multiplet)	6,07. (multiplet)

Les signaux méthyls-3 sont dédoublés et la constante de couplage est faible ($J \approx 1$ cps). Cette multiplicité vient du couplage longue distance avec H_4 ; ce couplage existe également dans les dialkyl-3,5-triméthylène-4,5-pyrazolines-2 décrites récemment (54 et 76).

Les protons en 4 et 5 donnent chacun un signal complexe. C'est un triplet mal défini, dans le cas de la (dinitro-2,4-phényl)-1-méthyl-3-pentaméthylène-4,5-pyrazoline-2. Ce triplet concrétise le couplage des protons de jonction et des méthylènes cyclaniques adjacents.

Dans le spectre RMN de la (dinitro-2,4-phényl)-1-méthyl-3-triméthylène-4,5-pyrazoline-2, on ne reconnaît que le système AB, mal défini d'ailleurs,

dû au couplage ($J_{45} = 9$ cps) entre les deux protons en 4 et 5 ; les valeurs relativement élevées de J_{45} sont compatibles avec les structures cis de ces méthyl-3-triméthylène-4,5-pyrazolines-2 (Voir avant). Les constantes des couplages des protons 4 et 5 avec les méthylènes adjacents sont estimées respectivement à 3,5 et 5 cps.

Enfin, les signaux H_4 et H_5 ne sont pas distincts des méthylènes cyclaniques, dans le spectre de la (dinitro-2,4-phényl)-1-méthyl-3-tétraméthylène-4,5-pyrazoline-2. Cette particularité est à rapprocher d'une interaction existant entre un méthylène du cycle substituant et le noyau dinitro-2,4-phényle. En effet, les absorptions UV des (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazolines-2 préparées sont indépendantes des isoméries et se situent toutes entre 396 et 400 m μ (Cf Partie expérimentale), sauf pour la (dinitro-2,4-phényl)-1-méthyl-3-tétraméthylène-4,5-pyrazoline-2 qui absorbe à 387 m μ avec une plus faible intensité.

Une dernière question se pose : l'attribution des signaux H_4 et H_5 . On la résout simplement en considérant que les effets inductifs de l'azote en 1 et du groupe dinitro-2,4-phényle, statistiquement coplanaire, tendent tous deux à déblinder plus intensément la position 5 ; on conclut que le signal H_5 est aux champs les plus faibles.

VI - DETERMINATIONS PHYSICOCIMIQUES DES STRUCTURES DE (DINITRO-2,4-PHENYL)-1-PYRAZOLES ISOMERES.

Il était nécessaire de contrôler, par les méthodes physiques, les structures des (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles bicycliques préparés par synthèses univoques.

1 - Spectres UV des (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles bicycliques :

Ces spectres présentent, en général, deux maxima d'absorption :

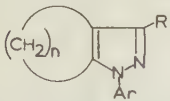
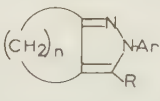
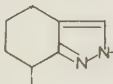
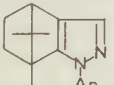
1/ L'un à 218-231 m μ ($\epsilon = 15\,000-22\,400$) attribuable à une transition d'excitation locale limitée au seul noyau pyrazole ; les pyrazoles correspondants non substitués en 1, absorbent dans cette région avec, toutefois, une intensité beaucoup plus faible (Cf Partie Expérimentale).

2/ Le deuxième à 294-352 m μ , moins intense que le premier ($\epsilon = 6\,500-15\,000$) et rattaché à une transition par transfert d'électron, impliquant l'ensemble de la molécule (63) (Voir tableau V).

La position et l'intensité de la bande à haute longueur d'onde sont très sensibles à l'encombrement stérique entre les substituants en 5 du noyau pyrazole et le groupe o-nitro (63). Sur la base de l'UV, on distingue ainsi le (dinitro-2,4-phényl)-1-méthyl-3-pyrazole de son isomère méthyl-5 qui absorbe à plus faible longueur d'onde et avec une intensité moindre. L'examen du tableau V montre que la même relation existe entre les absorptions des (dinitro-2,4-phényl)-1-polyméthylène-3,4-pyrazoles et des isomères correspondants substitués en 4,5. C'est également vrai pour les N-phénylpyrazoles bicycliques dérivés de l'hydroxyméthylène-2-prégnène-4-one-3 (78 et 21).

Cet effet est poussé à l'extrême, dans le cas des pyrazoles I et I' (Cf. Tableau V) (c'est un des rares cas où il est légitime d'attribuer les structures seulement d'après l'UV). L'encombrement dans I est, en effet, plus im-

Tableau V

			$\lambda_{\text{max}}^{\text{cyclohexane}}$ (m μ)	ϵ				$\lambda_{\text{max}}^{\text{cyclohexane}}$ (m μ)	ϵ
A	n	R			A'	n	R		
A	3	H	311	9 120	A'	3	H	$\begin{cases} 223 \\ 333 \end{cases}$	$\begin{cases} 16\ 000 \\ 14\ 450 \end{cases}$
B	3	CH ₃	$\begin{cases} 224 \\ 337 \end{cases}$	$\begin{cases} 20\ 000 \\ 13\ 200 \end{cases}$	B'	3	CH ₃	$\begin{cases} 231 \\ 337 \end{cases}$	$\begin{cases} 18\ 600 \\ 7\ 750 \end{cases}$
*C	4	H	308-312	9 350	*C'	4	H	$\begin{cases} 225 \\ 340 \end{cases}$	$\begin{cases} 16\ 600 \\ 14\ 650 \end{cases}$
D	4	CH ₃	$\begin{cases} 220 \\ 338 \end{cases}$	$\begin{cases} 20\ 000 \\ 8\ 500 \end{cases}$	D'	4	CH ₃	$\begin{cases} 220 \\ 335 \end{cases}$	$\begin{cases} 20\ 400 \\ 7\ 100 \end{cases}$
*F	5	H	296	7 050	*F'	5	H	$\begin{cases} 225 \\ 341 \end{cases}$	$\begin{cases} 15\ 450 \\ 14\ 050 \end{cases}$
G	5	CH ₃	$\begin{cases} 218 \\ 325 \end{cases}$	$\begin{cases} 20\ 900 \\ 6\ 450 \end{cases}$	G'	5	CH ₃	$\begin{cases} 220-225 \\ 335,5 \end{cases}$	$\begin{cases} 21\ 400 \\ 7\ 080 \end{cases}$
*H			305	8 350	*H'			$\begin{cases} 222 \\ 281 \text{ (Inf.)} \\ 341 \end{cases}$	$\begin{cases} 17\ 300 \\ 7\ 550 \\ 14\ 450 \end{cases}$
I			$\begin{cases} 218 \text{ (Inf.)} \\ 294,5 \end{cases}$	$\begin{cases} 16\ 200 \\ 6\ 600 \end{cases}$	I'			$\begin{cases} 231 \\ 352 \end{cases}$	$\begin{cases} 15\ 500 \\ 14\ 800 \end{cases}$

(*) Résultats de BARDOU (11).

portant que dans H à cause de la rigidité du cycle substituant. Il n'est pas étonnant de constater que la différence des maxima d'absorption de I et I' ($\Delta\lambda = 57,5 \text{ m}\mu$) est la plus grande que nous connaissons, tandis que les positions de ces maxima sont parmi les plus extrêmes.

Par contre les (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles isomères substitués par un cycle et un méthyle ne peuvent être distingués par UV (Cf B et B' ou D et D'). Ces résultats sont prévisibles dans la mesure où l'on admet que les interactions stériques d'un méthyle ou d'un méthylène cyclanique sont équivalentes. Toutefois, l'influence du cycle est perceptible dans ce cas : G absorbe plus bas que G' dont l'absorption est normale comparée à celles de B' et D' (Rapprocher de F et F'). Si un méthyl-5 est remplacé par un phényle (Pyrazoles D' et E'), on constate un effet hypsochrome provoqué par l'augmentation de l'encombrement du substituant en 5.

Les effets de la tension des cycles substituants n'interviennent guère (comparer : A et C, ou A' et C'), excepté pour les pyrazoles I et I' où ils s'allient aux effets stériques.

En conclusion, l'interprétation des spectres UV des (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles bicycliques est essentiellement basée sur des considérations sté-

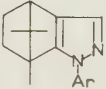
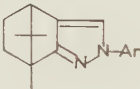
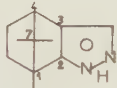
riques. De ce fait, les (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles issus d'acétyl-2-cyclanones n'ont pu être différenciés par UV ; nous nous sommes alors tournés vers la RMN.

2 - Spectres RMN de (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles bicycliques :

Dans le deutérochloroforme, les méthyles en 3 et 5 des (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles résonnent à des champs très proches. Dans le benzène, au contraire, l'écart est important et le méthyl-5 est constamment blindé par rapport au méthyl-3 (73).

Cet effet de solvant suggère l'existence d'un complexe de collision entre les molécules de pyrazoles et de benzène [(79) p. 161 et suiv.]. Dans ce complexe (dont la structure dépend probablement de la répartition des charges dans la molécule de pyrazole), le centre du nuage π benzénique est plus proche du méthyl-5 qui est ainsi le plus blindé.

Tableau VI

Pyrazoles : XVII	Glissements chimiques des méthyles.	Pyrazoles : XXI	Glissements chimiques des méthyles.
n	(Solvant : Benzène)	n	(Solvant : Benzène)
3	7,97 τ	3	8,27 τ
4	8,00	4	8,28
5	7,94	5	8,30
	(Solvant CDCl_3) $\tau_{\text{H vinyl.}} = 2,60$ $\tau_{\text{H}_4} = 7,13$. (d). $J = 3$ cps $\tau_{\text{CH}_3} = 8,87-9,06-9,15$ cps		(Solvant CDCl_3) $\tau_{\text{H vinyl.}} = 2,76$ $\tau_{\text{H}_4} = 7,15$. (d). $J = 3,5$ cps $\tau_{\text{CH}_3} = 8,71-9,01-9,30$ cps
Bromhydrate du DNP-1-Camphyl-4,5-pyrazole.	$\tau_{\text{H vinyl.}} = 1,93$ $\tau_{\text{H}_4} = 6,76$. (d). $J = 3$ cps $\tau_{\text{CH}_3} = 8,88-8,97-9,03$ cps		$\tau_{\text{H vinyl.}} = 2,90$ $\tau_{\text{H}_4} = 7,21$. (d). $J = 3,5$ cps $\tau_{\text{CH}_3} = 8,66-9,04-9,34$ cps

Les signaux méthyles des pyrazoles bicycliques XVII et XXI suivent donc la relation :

$$\tau_{(\text{CH}_3) \text{ en } 3} < \tau_{(\text{CH}_3) \text{ en } 5}$$

Ainsi, peut-on aisément distinguer, en RMN, les (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles isomères XVII et XXI.

Les camphyl-pyrazoles (Tableau VI) conduisent, également, à des remarques intéressantes.

Dans la série des bicyclo-(2,2,1)-heptanes, l'introduction d'un phényle en 2,3 permet de différencier, en RMN, les protons du méthylène en pont : le proton en 7 le plus blindé est le syn (80). De même, les signaux méthyles des camphyl-pyrazoles sont nettement distincts. Par analogie avec les benzobornènes, on est amené à envisager un effet d'anisotropie diamagnétique créé par la circulation des électrons π dans le noyau pyrazole N-substitué ou non ; cet effet est probablement moins grand que celui du phényle (81).

L'examen des modèles montre que le méthyle en 1 est sensiblement dans le plan du noyau pyrazole ; les méthyls-7 sont au-dessus de ce plan et le méthyl-syn est beaucoup plus rapproché du centre du noyau pyrazole. Théoriquement, on devrait donc avoir :

$$\tau(\text{CH}_3) \text{ en 7-syn} > \tau(\text{CH}_3) \text{ en 7-anti} > \tau(\text{CH}_3) \text{ en 1}$$

En fait, l'attribution est plus difficile ; en ce qui concerne le (dinitro-2,4-phényl)-1-camphyl-3,4-pyrazole, nous dirons seulement que le méthyl-7-syn doit être plus blindé que le méthyl-7-anti ; dans l'isomère 4,5 substitué, la présence d'un groupement dinitro-2,4-phényle non planaire (Cf UV) introduit un paramètre supplémentaire non déterminé.

3 - PKa de (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles

Les PKa des (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles dont la position 3 est libre et la position 5 substituée par un méthyle sont constamment supérieurs aux PKa des méthyl-3 pyrazoles isomères (24). Il est donc possible, par cette méthode, de distinguer ces deux pyrazoles isomères.

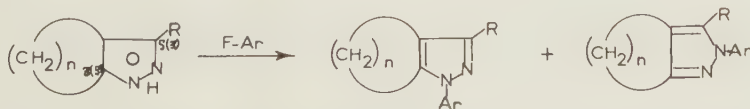
L'interprétation de la différence des PKa est liée au degré d'encombrement stérique entre le substituant en 5 du noyau pyrazole et le groupe o-nitro. Si l'interaction est importante, l'inhibition stérique de la résonance tend à isoler le groupement dinitro-2,4-phényle et rendre ainsi plus basiques les atomes d'azote : le PKa est donc plus élevé.

Ceci est particulièrement net chez les (dinitro-2,4-phényl)-1-camphyl-pyrazoles : les PKa sont : - 1,0 pour l'isomère substitué en 3,4, et + 0,36 pour l'isomère substitué en 4,5 suffisamment basique pour donner un bromhydrate [Comparer, dans l'ordre, avec le (dinitro-2,4-phényl)-1-diméthyl-4,5-pyrazole (PKa = - 0,10) et le (dinitro-2,4-phényl)-1-diméthyl-3,4-pyrazole (PKa = 0,20) (24)].

Après les déterminations chimiques et physicochimiques des structures des (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles bicycliques, il est maintenant possible d'utiliser ces résultats.

VII - APPLICATION : ACTION DU FLUORO-1-DINITRO-2,4-BENZÈNE SUR LES PYRAZOLES BICYCLIQUES.

L'action du fluoro-1-dinitro-2,4-benzène sur les pyrazoles bicycliques conduit, à priori, à deux (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles isomères par arylation de l'un ou l'autre des deux azotes :



C'est une substitution nucléophile aromatique analogue à celle que nous avons décrite précédemment à propos des pyrazolines ; toutefois, la réactivité des pyrazoles vis à vis du fluoro-1-dinitro-2,4-benzène, est moins grande, ce qui s'explique par la basicité plus faible de ces hétérocycles par rapport aux pyrazolines correspondantes.

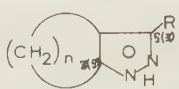
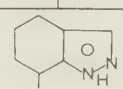
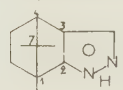
L'orientation de l'attaque du fluoro-1-dinitro-2,4-benzène sur l'un ou l'autre azote dépend de deux facteurs principaux (63) :

1/ La densité électronique du nuage π du noyau pyrazole au voisinage des atomes d'azote. Ce facteur dépend lui-même des effets inductifs des substituants et de leurs positions sur le noyau.

2/ L'encombrement stérique gênant l'approche de l'un des deux azotes ou la gêne stérique au niveau du complexe intermédiaire. Dans ce cas, la substitution de l'autre azote est favorisée.

Expérimentalement, nous avons préparé les pyrazoles bicycliques par action de l'hydrate d'hydrazine sur les acyl-2-cyclanones correspondantes (92) ; dans certains cas, l'hydrazone intermédiaire est isolable mais évolue très rapidement. Les pourcentages relatifs de chaque (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles isomères issus d'acétyl-2-cyclanones ont été obtenus par intégration des spectres RMN déterminés sur des échantillons bruts de réaction (82) :

Tableau VII

		Pourcentages de (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazole isomère substitué en 3,4 par le cycle	Pourcentages de (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazole isomère substitué en 4,5 par le cycle.
n	R		
*3	H	20	80
3	CH ₃	0 - 10	80 - 100
*4	H	90	10
4	CH ₃	25	75
**5	H	100	0
5	CH ₃	60	40
		100	0
		85	15

(*) Résultats de BARDOU (11).

(**) Par recristallisation en triangle, l'isomère substitué en 3,4 n'a pu être mis en évidence.

Dans les molécules de polyméthylène-3 (5),4-méthyl-5 (3) pyrazoles, les effets inductifs du méthyl-5 (3) et du méthylène en 3 (5) sont comparables. Il reste donc deux facteurs agissant sur les proportions des pyrazoles arylés isomères : l'encombrement stérique, et la tension du cycle substituant qui défavorise l'isomère substitué en 4,5.

L'examen du tableau VII montre que le facteur stérique est prépondérant.

A partir du triméthylène-3(5),4-méthyl-5(3)-pyrazole, l'isomère méthyl-3 est le plus abondant ; l'effet stérique du méthylène cyclopentanique en 3 (5) est moindre que celui du méthyle à cause du pincement exercé par le cycle.

Si le méthylène en 3 (5) appartient à un cycle à 6 éléments [tétraméthylène-3(5),4-méthyl-5 (3)-pyrazole], l'effet stérique est plus marqué que précédemment : le pourcentage du pyrazole méthyl-3 diminue.

Cette évolution s'accroît dans l'arylation du pentaméthylène-3(5),4-méthyl-5(3)-pyrazole où le pourcentage de l'isomère méthyl-3 devient inférieur à celui de l'isomère méthyl-5. Rappelons que les spectres UV de ces (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles isomères mettent en évidence l'existence d'un encombrement stérique entre le méthylène en 5 et le groupe o-nitro dans l'isomère méthyl-3.

L'influence du cycle substituant est moins graduée dans l'arylation des polyméthylène-3(5),4-pyrazoles : en général, l'azote en β du cycle est préférentiellement substitué parce que l'approche du réactif est plus facile. Si le méthylène cyclanique en 3(5) porte un méthyle (méthyl-7-tétrahydro-4,5,6,7-indazole ou camphyl-pyrazole), le pyrazole isomère substitué par le cycle en 3,4 est largement prépondérant ; notons que l'effet de la tension du cycle camphyl favorise aussi cet isomère.



CHAPITRE II

ÉNOLISATION ET RÉACTIVITÉ DES ACYL-2-CYCLANONES

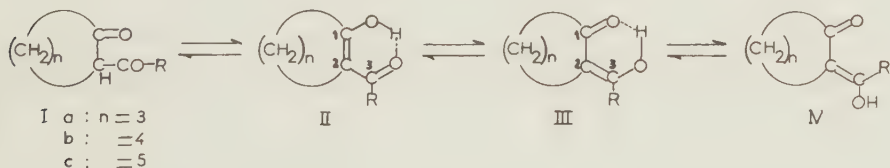
Au chapitre précédent, nous avons mentionné comment la synthèse des pyrazoles isomères, issus de formyl-2-cyclanones, utilisait la différence importante de réactivité entre les deux carbonyles. Ce n'est qu'un aspect particulier d'un problème général : l'étude comparée des réactivités des carbonyles d'un composé dicarbonylé - 1,3 dissymétrique. Nous avons amorcé cette étude dans la série des acyl-2-cyclanones, en nous limitant aux préparations des hydrazones, des acétals et des esters énoliques.

En premier lieu, il importe de connaître les diverses structures possibles de la dicétone - 1,3 réagissante ; ainsi se pose le problème de l'énolisation.

PREMIERE PARTIE : ENOLISATION

I - ENOLISATION DES ACYL-2-CYCLANONES

L'équilibre tautomère s'établissant, à partir d'une acyl-2-cyclanone, conduit à trois formes énoliques différentes :



Les énols II et III sont stabilisés par formation d'un chélate conjugué cyclique (40). De ce fait, l'énolisation est favorisée par rapport aux monocétones acycliques ou cyclaniques correspondantes [(71) p. 442]. L'énol IV correspond à l'isomère trans par rapport à la double liaison énolique exocyclique ; moins stable que II et III, il est plus rarement observé dans cette série.

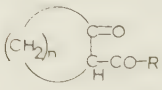
Longtemps, les seules méthodes d'étude quantitative de l'énolisation ont été basées sur des propriétés chimiques des énols. Dans la série des acyl-2-cyclanones, SCHWARZENBACH et FELDER (95) utilisent ainsi la bromo-

tion des énoles, BOKADIA et DESHAPANDE (96) la neutralisation par la soude, pour déterminer le pourcentage global de forme érolique. D'un autre côté, les proportions relatives des énoles II et III sont accessibles par réaction du diazométhane sur les acyl-2-cyclanones (99). Mais les méthodes chimiques ont l'inconvénient de modifier le milieu et d'entraîner une éventuelle variation du degré d'énolisation. Aussi, les méthodes spectrales, assurant la permanence du milieu, sont-elles mieux adaptées à l'étude du phénomène.

L'influence du solvant sur l'énolisation est souvent étudiée en UV. La forme dicétone - 1,3 est caractérisée par une bande très faible ($\epsilon = 10 - 100$) due à la transition : $n \longrightarrow \pi^*$ d'un électron π des carbonyles ; les énoles, au contraire, présentent la forte absorption d'une transition par transfert d'électron. Dans un solvant hydroxylé, les spectres UV montrent que la molécule d'acyl-2-cyclanone est sous forme dicétonique - 1,3, stabilisée par associations entre carbonyles et molécules de solvant. C'est l'inverse dans les solvants apolaires : la forme érol prédomine parce qu'aucune association n'empêche l'énolisation [(87) p. 69 et 267]. En jouant sur la nature du solvant, il est possible de déterminer les coefficients d'extinction molaires de la forme érolique pure et de la forme dicétonique pure ; à partir de ces valeurs, le degré d'énolisation est calculé simplement.

L'énolisation des acyl-2-cyclanones a été souvent étudiée, mais les résultats sont difficilement comparables à cause de la diversité des conditions expérimentales et des méthodes employées (Tableau VIII).

Tableau VIII

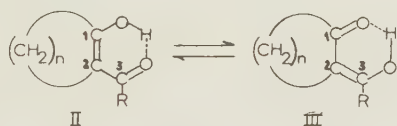
		Pourcentages d'énoles	Solvants	Méthodes	Références
R	n				
H	3	40,6	H ₂ O	Chimique	(95)
		99		- id -	(96)
		80 - 85	CCl ₄	Spectrale	(97)
		89	CCl ₄	- id -	(98)
H	4	48,4	H ₂ O	Chimique	(95)
		73		- id -	(96)
		> 99	CCl ₄	Spectrale	(98)
CH ₃	3	15,1	H ₂ O	Chimique	(95)
		60	CCl ₄	Spectrale	(97)
CH ₃	4	29,1	H ₂ O	Chimique	(95)
		> 95	CCl ₄	Spectrale	(97)
Ø	3	39	CH ₃ OH	} Chimique	(99)
Ø	4	3	CH ₃ OH		
Ø	5	9	CH ₃ OH		

La fraction énoalisée augmente des formyl-2(ou acétyl-2)-cyclopentanones aux formyl-2(ou acétyl-2)-cyclohexanones. HAMMOND [(71) p. 442] pense que le phénomène est analogue à l'augmentation d'énolisation de la cyclopentanone à la cyclohexanone (100) ; la comparaison est, en effet, justifiée car, quel que soit le sens de l'énolisation, un carbone sp^2 supplémentaire est introduit dans le cycle et cette introduction est favorisée dans le cycle à 6 éléments, défavorisée dans le cycle à 5 éléments.

Au contraire, la benzoyl-2-cyclopentanone est nettement plus énoalisée que les benzoyl-2-cyclohexanone et-cycloheptanone (99). CAMPBELL et GILOW y voient l'influence d'un facteur stérique ; en supposant l'énol II ($R = \phi$) seul présent et le noyau aromatique dans le plan du chélate conjugué, les modèles montrent que l'interaction entre un hydrogène en ortho du phényle et le méthylène cyclanique en 3, est maximum pour la benzoyl-2-cyclohexanone, minimum dans la benzoyl-2-cyclopentanone (99).

L'empêchement stérique n'est pas le seul facteur qui influence l'énolisation. Les effets inductifs ou de résonance, étudiés par CAMPBELL et GILOW dans la série des benzoyl-2-cyclanones, affectent peu l'équilibre céto-énolique ; cependant, la substitution du phényle en ortho provoque une augmentation considérable du degré d'énolisation (101).

Lors du passage de la dicétone - 1,3 à l'énol, les longueurs des liaisons $C_1 - C_2$ ou $C_2 - C_3$ diminuent, et l'angle $\widehat{C_1 C_2 C_3}$ augmente par rehybridation des carbonés :



: d'une manière générale toute cause qui tend à modifier dans ce sens la géométrie du système dicétone - 1,3 est favorable à l'énolisation (101).

II - SPECTRES IR DES ACYL-2-CYCLANONES

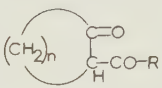
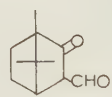
La spectrophotométrie IR est un moyen commode d'étude de l'énolisation des acyl-2-cyclanones et, en particulier, de l'influence de la taille du cycle. Dans le tableau IX, nous avons réuni les fréquences d'absorption IR de ces cétones, entre 1800 et 1500 cm^{-1} (Voir tableau IX).

Dans le tétrachlorure de carbone, seule la formyl-2-cycloheptanone est totalement énoalisée : la forme dicétonique I n'apparaît pas dans le spectre.

Au contraire, dans les autres cas, les carbonyles libres-aldéhydiques ou cétoniques-absorbent entre 1750 et 1675 cm^{-1} . La bande cétone des acyl-2-cyclopentanones : 1,4 et 7, est aux plus hautes fréquences et se distingue ainsi de la bande carbonyle acyle. Inversement et comme prévu [(102) p. 132], les absorptions des deux carbonyles sont confondues chez les acyl-2-cyclohexanones : 2 et 5 ; toutefois, on note, dans le spectre de 7, un déplacement normal vers les basses fréquences de la bande carbonyle benzoyle, par rapport au carbonyle cyclique.

Toutes les acyl-2-cyclanones montrent, entre $1675 - 1595\text{ cm}^{-1}$, les bandes d'absorption caractéristiques des énols chélatés II et III. Il s'agit, le plus souvent, de deux bandes larges et intenses vers 1650 et 1550 cm^{-1} . L'attribution précise de ces bandes est difficile.

Tableau IX

			Vibrations $\nu_{\text{C=O}}$ de la dicétone (cm^{-1})	Vibrations $\nu_{\text{C=O}}$ et $\nu_{\text{C=C}}$ du chélate (cm^{-1})	Références
	R	n			
1	H	3	{ 1748 1724	1675 1607	} (11)
2	H	4	1718	1639 1607-1587	
3	H	5	-	1642 1587	
4	CH ₃	3	{ 1746 1712	1663 1610	} Personnel
5	CH ₃	4	1710	1655 1602	
6	CH ₃	5	{ 1715 1695	- 1595 (Bande large)	
7	Ø	3	{ 1743 1690	1640- 1510	} (99)
8	Ø	4	{ 1724 1683	1603- 1589	
9	Ø	5	{ 1720 1688	1620- 1520	
10			{ 1754 1729	1701- 1625	(23)
			{ 1755 1724	1696- 1621	Personnel

Selon RASMUSSEN et ses collaborateurs (40), la résonance délocalise les électrons π du système chélaté, ce qui diminue les constantes de force des doubles liaisons et ainsi les fréquences : $\nu_{\text{C=O}}$ et $\nu_{\text{C=C}}$. Ce point de vue est très répandu (102, 103).

FORSEN et NILSSON (97) suggèrent une autre interprétation à propos du spectre IR de l'acétyl-2-cyclopentanone : les bandes à 1663 et 1610 cm^{-1} représenteraient les carbonyles chélatés des énols IIIa et IIa respectivement. En effet, l'écart entre ces deux absorptions est comparable à la différence des fréquences entre les cyclopentanones et les cétones acycliques (102). Notons que des écarts semblables existent aussi chez les acyl-2-cyclohexanones et-cycloheptanones (Cf Tableau IX), ce qui va à l'encontre de l'attribution de FORSEN et NILSSON.

Enfin, RHOADS et ses collaborateurs (104) proposent une interprétation tenant compte de l'ensemble de la molécule : les vibrations liées à l'absorption des énols II et III ne sont pas localisées seulement dans les liaisons : $\text{C}=\text{O}$ et $\text{C}=\text{C}$; il s'agit plutôt de vibrations moléculaires caractéristiques du chélate conjugué cyclique.

Le tableau IX montre que les deux fréquences d'absorption, entre 1650 et 1550 cm^{-1} , des énols chélatés tendent à diminuer si la taille du cycle augmente ou si sa tension est réduite. Ce déplacement vers les basses fréquences est de même nature que celui observé dans l'étude IR de carbéthoxy-2-cyclanones énolisées (104) ; il peut être expliqué de la même manière :



Lorsque le cycle s'agrandit à partir du cycle à 6 éléments, les angles β ont tendance à prendre des valeurs supérieures à 120° . Il s'en suit une rehybridation des carbones éthyléniques et :

- 1/ Une diminution du caractère p des liaisons cyclaniques C - C adjacentes.
- 2/ Une augmentation du caractère p des liaisons exocycliques $\text{C}_1 - \text{O}$ et $\text{C}_2 - \text{C}_3$.
- 3/ Une diminution des angles α qui rapproche les deux atomes d'oxygène.

Le rapprochement des atomes d'oxygène entraîne une chélation plus importante, ainsi qu'une délocalisation plus prononcée des électrons π dans le chélate conjugué : les constantes de force des liaisons et les fréquences des vibrations diminuent.

Les renseignements recueillis en IR, sur l'énolisation des acyl-2-cyclanones, sont précieux mais limités, en définitive.

L'énergie de la chélation ne peut être estimée parce que la bande $\nu(\text{OH chélaté})$, que l'on devrait trouver vers 2700 cm^{-1} (103), ne peut être localisée dans les spectres des acyl-2-cyclanones, comme c'est souvent le cas (104 et 105). Une autre lacune importante est l'absence de renseignements sur la nature de l'équilibre tautomère énol - énol : $\text{II} \rightleftharpoons \text{III}$.

La RMN permet de préciser ces points.

III - SPECTRES RMN DES ACYL-2-CYCLANONES

La RMN est un moyen d'étude efficace d'abord de l'équilibre céto-énolique.

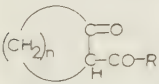
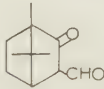
Le pourcentage d'énol est facile à déterminer, avec une précision meilleure, en général, qu'en UV. ou IR. L'aire d'un signal est proportionnelle au nombre de protons qu'il représente : il suffit de comparer les intensités des signaux correspondant à un même proton dans les formes cétone et énol, pour obtenir le pourcentage d'énol. Les déterminations des degrés d'énolisation de l'acétylacétone (106-107-108) et de l'acétylacétate d'éthyle (109) par la RMN sont maintenant classiques.

En série acyclique, des études récentes systématiques (110-111) ont montré que l'équilibre céto-énol des β -cétoesters est déplacé du côté du tautomère cétonique tandis que c'est fréquemment l'inverse dans le cas des dicétones - 1,3. Les auteurs expliquent cette différence par les interactions de VAN DER WAALS entre les radicaux directement fixés aux carbonyles. L'origine des pics (protons cétoniques ou énoliques) est déterminée par com-

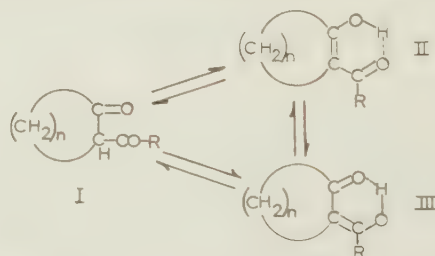
paraison avec les spectres IR dans les mêmes conditions, par les effets de solvant ou de la température, et enfin grâce à l'intégration des spectres.

En ce qui concerne les acyl-2-cyclanones, les spectres RMN que nous avons étudiés sont rapportés dans le tableau X ainsi que les résultats très récents de la littérature à ce sujet.

Tableau X

		τ		Glissements chimiques d'autres protons	Solvants	Références
R	n	Cétone	Enol			
H	3	0,42	2,75	τ_{CH} - 1,40	CCl ₄	(97)
H	4	-	1,30	τ_{CH} - 4,25	CCl ₄	(97)
H	5	-	2,43	τ_{CH} - 4,60	CCl ₄	(98)-(116)
CH ₃	3	7,67 7,78 7,80	7,99 8,06 8,06	τ_{CH} - 3,08	CDCl ₃ CCl ₄ CCl ₄	Personnel (97) (112)
CH ₃	4	- - -	7,88 7,95 7,83	τ_{CH} - 5,80	CDCl ₃ CCl ₄ CDCl ₃	Personnel (97) (131)
CH ₃	5	7,82	7,90		CDCl ₃	Personnel
		0,23-0,28 0,32-0,38	cis : 3,22 { cis : 3,29 trans : 2,61	{ τ_{CH} = 7,55 (d). τ_{CH} = 9,03-9,07-9,16 CH = 0,15	CDCl ₃ CCl ₄	Personnel (98)

L'interprétation des spectres est basée sur les vitesses d'échange du proton énolique entre la dicétone et chacun des énols (équilibre céto-énol) ou entre les deux énols seulement (équilibre énol-énol) [(114) chapitre 17] :



La vitesse d'échange entre I et II ou III est relativement faible : il est possible d'obtenir les signaux des protons de I d'une part et de l'ensemble II - III, d'autre part. C'est le cas de la plupart des acyl-2-cyclanones (Tableau X).

Par contre, on ne trouve, dans la littérature, aucun exemple où les énols II et III donnent des signaux distincts. La fréquence de l'échange pro-

tonique entre II et III est ici très supérieure à la différence des fréquences des protons énoïques que l'on observerait en l'absence d'échange [(72) p. 26]. Puisque les temps de vie du proton dans les deux états sont très brefs, la résonance est observée à la fréquence correspondant au blindage moyen des deux états (Spectra averaging). De ce fait, on n'observe qu'un seul signal pour les protons énoïques de II et III, de même pour R.

Les glissements chimiques des protons OH des acyl-2-cyclanones varient considérablement, mais ils apparaissent tous à des champs très faibles, ce qui indique la présence de fortes liaisons hydrogène [(114) Chapitre 17] (137) : l'énergie de la liaison hydrogène dans l'acétylacétone énoïlée a été estimée à 10 - 18 kcal/mole (118). Ainsi l'accroissement de l'énergie de chélation déplace les absorptions IR des énoï vers les basses fréquences et les signaux OH vers les champs faibles en RMN. FORSEN et NILSSON (115-97) ont montré qu'une relation linéaire existe entre ν (C = O Chélaté) et les glissements chimiques du OH énoïque des dicétones - 1,3 cycliques. C'est également vrai pour les dicétones - 1,3 ou les β -cétoesters acycliques (110-111) et même les β -énaminocétones ou β -énaminoesters (118).

On retrouve, dans les spectres RMN, la même influence de la taille du cycle qu'en IR. Les protons énoïques des acyl-2-cyclopentanones résonnent à des champs nettement plus hauts que les composés cyclohexaniques ou cycloheptaniques correspondants (Tableau X). L'explication est la même qu'en IR : si le cycle s'agrandit, la liaison par chélation devient plus effective par rapprochement des deux oxygènes.

FORSEN et NILSSON (97) remarquent que les différences entre les glissements chimiques des formyl-2 et acétyl-2-cyclopentanones d'une part, des formyl-2 et acétyl-2-cyclohexanones d'autre part, sont très voisines. Ils en déduisent que l'effet inductif du méthyle augmente la force de la liaison hydrogène dans les énoï d'acétyl-2-cyclanones par rapport aux formyl-2-cyclanones qui sont pourtant plus énoïlées.

La forme énoï-trans IV est signalée, dans le cas du formyl-3-camphre en solution dans le tétrachlorure de carbone (98) ; dans le deutérochloroforme, nous n'avons pas retrouvé cette bande, soit que le pic du chloroforme la masque, soit que le solvant soit défavorable à la forme énoï-trans (Cf Tableau X).

Pour étudier, dans la série des formyl-2-cyclanones, l'équilibre énoï-énoï, GARBISCH (98) suppose que les contributions des énoï II et III au signal moyen sont proportionnelles à leurs fractions molaires : N_1 et N_2 ; si δ_0 est le glissement chimique observé du proton aldéhydique, par exemple, δ_1 et δ_2 les glissements chimiques du même proton dans les énoï II et III :

$$N_1 \delta_1 + N_2 \delta_2 = \delta_0 \quad \text{et} \quad N_1 = \frac{\delta_0 - \delta_2}{\delta_1 - \delta_2}, \quad N_2 = \frac{\delta_1 - \delta_0}{\delta_1 - \delta_2}$$

Pratiquement, δ_1 a été pris égal au glissement chimique du proton aldéhydique de l'aldéhyde salicylique augmenté de l'effet de déblindage du phényle ; δ_2 est le signal du proton aldéhydique du formyl-3-camphre supposé être exclusivement sous forme exoénoï III : parmi les deux valeurs possibles, celle de l'isomère cis a été choisie.

Ainsi calculés, les pourcentages de forme III décroissent régulièrement depuis le formyl-3-camphre (100 %) et la formyl-2-cyclopentanone (78 %), jusqu'à la formyl-2-cyclodécانونe (18 %) avec, toutefois, une coupure nette pour la formyl-2-cyclohexanone (24 %). GARBISCH a justifié une telle in-

fluence du cycle sur la direction de l'énolisation, en tenant compte de deux facteurs évalués numériquement (116) :

1/ La tension de torsion des deux liaisons C - C cyclaniques et adjacentes au système chélaté.

2/ La tension de déformation dans le plan du chélate des angles formés par les deux liaisons précédentes et la liaison C - C commune au cycle et au chélate (les déformations hors du plan du chélate n'ont pas été envisagées).

Les différences d'enthalpie libre entre II et III ont été calculées et sont en accord avec les valeurs observées ce qui démontre l'importance des deux facteurs ci-dessus dans l'orientation de l'énolisation des formyl-2-cyclanones.

FORSEN et NILSSON ont voulu étudier le même équilibre : éno1-éno1, à partir des constantes des couplages fréquemment observés entre le proton aldéhydique et le proton éno1ique des formyl-2-cétones (117). Ils concluent que, par suite de la rapidité de l'échange protonique entre II et III, c'est la constante de couplage moyenne pondérée de J_{II} et J_{III} que l'on observe (97). GARBISCH (98) a montré qu'il faut parfois abaisser la température pour que le couplage apparaisse ; il existe alors une relation linéaire entre J et le pourcentage de forme éno1ique III.

En principe, le calcul, selon GARBISCH, des pourcentages de II et III est également applicable en série des acétyl-2-cyclanones. Mais des difficultés surgissent immédiatement : en particulier, les signaux méthyles hypothétiques des éno1s II et III sont vraisemblablement très proches (Cf Chapitre III : Spectres RMN de monoesters d'éno1 d'acétyl-2-cyclanones), ce qui rend les calculs aléatoires. Ainsi, dans cette série, en l'absence de données quantitatives, on en est réduit à apprécier qualitativement les proportions des éno1s II et III.

Nous admettrons, par analogie avec les formyl-2-cyclanones, que le pourcentage de III diminue de l'acétyl-2-cyclopentanone à l'acétyl-2-cycloheptanone, et de cette dernière à l'acétyl-2-cyclohexanone. L'ordre dans lequel se trouvent les signaux méthyles éno1iques est conforme à cette hypothèse :

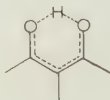
$$\tau_{c_5} = 7,99 \quad \tau_{c_7} = 7,90 \quad \tau_{c_6} = 7,88$$

IV - CONCLUSION

L'étude physicochimique de l'énolisation des dicétones - 1,3 apporte des précisions importantes sur la nature de l'équilibre tautomère mais pose également des problèmes nouveaux.

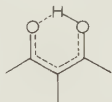
En particulier, doit-on considérer comme équivalents les deux oxygènes de l'éno1 chélaté d'une dicétone-1,3 symétrique ?

Les résultats de la littérature sont contradictoires à ce sujet. HAMMOND [(71) p. 442] signale, d'après les spectres UV et IR, que dans l'éno1 du dibenzoylméthane, les deux oxygènes sont équivalents et l'emplacement du proton non déterminé :



Marqués au carbone 13, les carbones en 2,4 de l'acétylacétone énolisée ne donnent, en RMN, qu'une seule bande, ce qui traduit, d'après STOTHERS et LAUTERBUR, soit une situation du proton énolique équidistante de chaque oxygène, soit un transfert rapide entre les deux oxygènes (119).

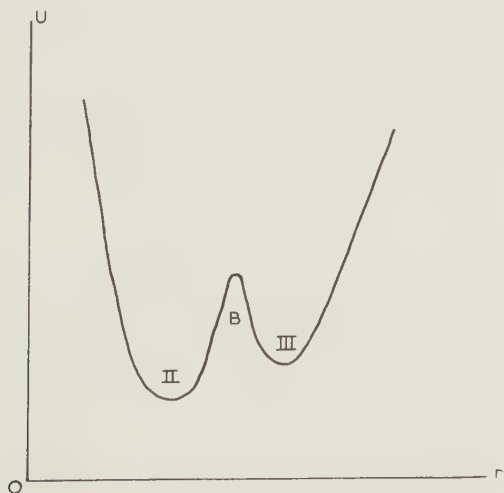
Au contraire, WIERZCHOWSKI et SHUGAR, en se basant sur la dissemblance des spectres IR de la cyano-3-acétylacétone énolisée et de son énolate, concluent à la dissymétrie du système chélaté et à l'absence d'échange intramoléculaire (103) :



L'échange protonique peut être, en effet, inter ou intramoléculaire. Un échange avec une autre molécule de dicétone, une molécule de solvant ou d'impureté est possible, mais rarement mentionné ou considéré comme négligeable (120). La grande majorité des auteurs pense que les tautomères II et III s'interconvertissent par déplacement intramoléculaire du proton, le long de la liaison hydrogène (97-98). Dans la série voisine des β -énaminocétones d'amines secondaires marquées à l'azote 15, DUDEK et DUDEK (120) relient la variation de la constante du couplage : $N_{15} - H$ en fonction de la température et du solvant, précisément à l'existence de l'interconversion tautomère intramoléculaire :



Finalement, le système chélaté peut être décrit en se référant à la courbe donnant le potentiel U du proton en fonction de sa distance r à l'un des oxygènes.



Si l'échange intramoléculaire est lent par rapport à la vitesse des déplacements électroniques, le proton énolique se trouve dans l'un ou l'autre des creux de potentiel II et III. Quand se produit l'échange (tautomérie), le

proton passe d'un creux de potentiel à l'autre par absorption de l'énergie d'activation (faible). La position de l'équilibre tautomère $\text{II} \rightleftharpoons \text{III}$ est fixée par les valeurs relatives des temps de vie du proton dans les états II et III.

Par contre, si la vitesse d'interconversion est comparable à celle des déplacements électroniques, le phénomène doit être étudié par la mécanique ondulatoire. ZIMMERMANN (121) a montré que les fonctions d'onde décrivant les états protoniques permettent le calcul de la probabilité de présence du proton entre les deux pôles du système. Le transfert du proton (protomérie) s'effectue par absorption de l'énergie d'activation ou, si la barrière B est mince, par "effet tunnel". Il est alors impossible de préciser dans quel creux de potentiel se trouve le proton à un instant donné. La probabilité de présence du proton est continue d'un pôle à l'autre : le "nuage protonique" a deux maxima de densité coïncidant avec les positions du proton dans II et III ; les valeurs relatives de ces densités dépendent de la substitution du chélate conjugué. De même, les électrons du système conjugué sont entièrement délocalisés.

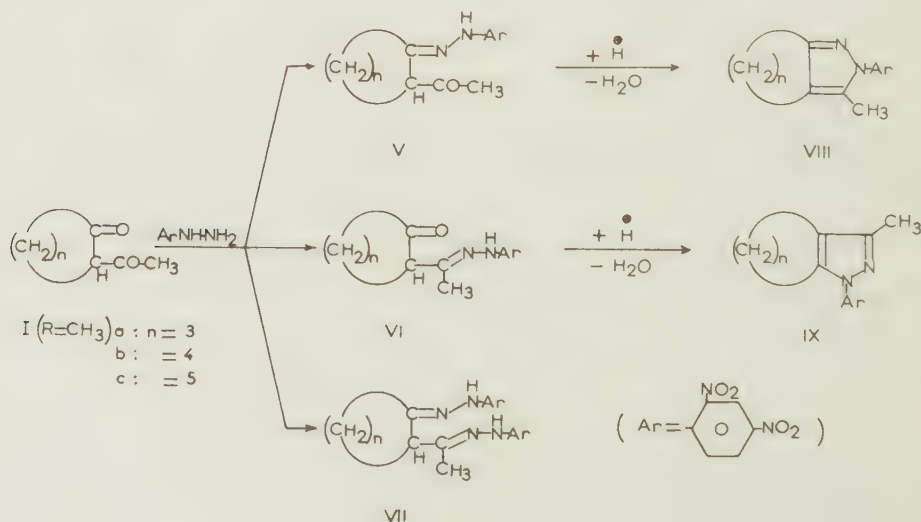
Il n'existe ainsi aucune frontière nette entre les deux phénomènes : tautomérie et protomérie.

DEUXIEME PARTIE : REACTIVITE

Bien que séduisante, une étude comparée de l'énolisation préférentielle des acyl-2-cyclanones et de leur réactivité est très difficile à réaliser, sinon impossible. En effet, il n'existe aucune méthode (mise à part, peut-être, l'étude cinétique) capable de décrire l'état d'énolisation de la dicétone - 1,3 au moment précis de l'approche du réactif ; d'autre part, les réactivités de ces dicétones - 1,3 énolisées sont multiples.

I - ACTION DE LA DINITRO-2,4-PHENYLHYDRAZINE SUR LES ACETYL-2-CYCLANONES

Compte tenu de la dissymétrie des acétyl-2-cyclanones, la réaction avec la dinitro-2,4-phénylhydrazine suit, a priori, trois cours différents :



Les exemples de réactions analogues, à partir des dicétones-1,3-dissymétriques, sont nombreux dans la littérature, mais souvent les auteurs se contentent seulement de signaler, au hasard, la synthèse de l'un ou l'autre des (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles isomères ou du mélange. CHANDROSS et YATES (122) utilisent ainsi la dinitro-2,4-phénylhydrazine pour caractériser des acyl-3-camphres et ne donnent, par ailleurs, aucun renseignement sur la structure des (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles obtenus. La phényl-1-cyclopropyl-4-butanedione-1,3 d'une part, la cyclopropyl-1-phényl-4-butanedione-1,3 d'autre part, conduisent dans les mêmes conditions respectivement à l'un des deux pyrazoles possibles ou aux deux, sans précision des structures (123). LEHNINGER (124) n'homologue pas, non plus, des pyrazoles N-substitués issus de l'ester éthylique de l'acide dicéto-2,4-octanoïque.

Au chapitre I, nous avons rapporté l'étude de la réactivité des formyl-2-cyclanones vis à vis de la dinitro-2,4-phénylhydrazine. Cette étude était en cours lorsque parut le mémoire de EISTERT et WESSENDORF (66) concernant la série des acétyl-2-cyclanones :

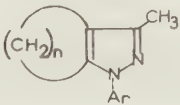
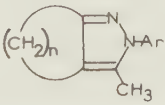
= A partir de l'acétyl-2-cyclopentanone, ils n'obtiennent, par action de la dinitro-2,4-phénylhydrazine en présence d'acide fort, que le pyrazole IXa que nous avons homologué (Cf chapitre I) ; l'acétyl-2-cyclohexanone ne leur donne également qu'un seul pyrazole F = 183° C qui n'est pas IXb, comme le soutiennent ces auteurs, mais bien l'isomère VIIIb (67).

Nous avons repris et étendu le travail de EISTERT et WESSENDORF parce qu'il nous paraît, à priori, surprenant qu'un seul carbonyle réagisse, dans les conditions de l'expérience.

1 - Résultats

Traitées par un équivalent de dinitro-2,4-phénylhydrazine en solution éthanol-acide fort, les acétyl-2-cyclanones nous ont donné, dans tous les cas, un mélange des pyrazoles VIII et IX et uniquement ce mélange. Les pyrazoles isomères ont été séparés par recristallisations fractionnées et comparés avec des échantillons authentiques (Cf Chapitre I) ; toutefois, la présence du (dinitro-2,4-phényl)-1-pentaméthylène-3,4-méthyl-5-pyrazole a été prouvée, en RMN, par la bande méthyle caractéristique de ce produit. Comme au chapitre I (Cf : Action du fluoro-1-dinitro-2,4-benzène sur les pyrazoles bicycliques), les pourcentages des pyrazoles isomères ont été évalués par intégration des spectres RMN des produits bruts de réaction :

Tableau XI

n	Pourcentages de : 	Pourcentages de : 
3	70 - 80	20 - 30
4	24	76
5	78	22

L'influence du groupe dinitro-2,4-phényle conditionne les basicités et les nucléophilicités relatives des deux azotes dans la dinitro-2,4-phénylhydrazine ; c'est l'azote le plus éloigné- le moins désactivé-qui attaque initialement la dicétone. Le tableau XI traduit ainsi la réactivité plus grande du carbonyle cyclique de l'acétyl-2-cyclohexanone et des carbonyles exocycliques des acétyl-2-cyclopentanone et-cycloheptanone.

Afin de préciser le cours de la réaction précédente, nous avons essayé de saisir les produits intermédiaires : monodinitro-2,4-phénylhydrazones V et VI. Les conditions ont dû être évidemment modifiées : pour éviter la cyclisation des hydrazones V et VI, la méthode de SHINE (22) a été employée.

A partir de l'acétyl-2-cyclopentanone, on obtient ainsi une monohydrazone et la bis-dinitro-2,4-phénylhydrazone VIIa ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 362 \text{ m}\mu$). La monohydrazone est cyclisée dans l'éthanol faiblement chlorhydrique en (dinitro-2,4-phényl)-1-méthyl-3-triméthylène-4,5-pyrazole IXa ; c'est donc l'hydrazone VIa du carbonyle exocyclique. La structure non conjuguée VIa est confirmée par le spectre UV ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CCl}_4} = 357 \text{ m}\mu$) et le spectre IR ($\nu_{\text{C=O}}^{\text{CCl}_4} = 1730 \text{ cm}^{-1}$) ; par contre, dans l'éthanol, l'absorption UV ($\lambda_{\text{max}} = 397 \text{ m}\mu$) traduit une importante conjugaison et l'existence probable d'un équilibre entre formes conjuguée et non conjuguée.

La bishydrazone VIIa a déjà été obtenue par ACHESON (125) à côté d'un pyrazole F = 165°C (nous pouvons maintenant lui attribuer la structure : IXa) dans la condensation de l'acétyl-2-cyclopentanone et la dinitro-2,4-phénylhydrazine en présence d'acide sulfurique concentré.

L'acétyl-2-cyclohexanone conduit aussi à deux produits. Le premier est le (dinitro-2,4-phényl)-1-tétraméthylène-3,4-méthyl-5-pyrazole VIIIb ; dans plusieurs expériences successives, nous avons vérifié l'absence de monohydrazone et du pyrazole isomère IXb (le spectre RMN du mélange brut dans le benzène, présente seulement le pic méthyle à $8,28\tau$ caractéristique de VIIIb). Ainsi, il n'est pas possible d'éviter la cyclisation de la monohydrazone Vb qui, néanmoins, se forme seule.

Le deuxième composé séparé est la bishydrazone VIIb ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 363 \text{ m}\mu$). Elle a été cyclisée par reflux prolongé dans l'éthanol-chlorhydrique : le spectre RMN du produit brut montre la présence des deux pyrazoles VIIIb et IXb dans les proportions respectives de $\frac{2}{3}$ et $\frac{1}{3}$ (le pyrazole VIIIb a seul été isolé). Ces nombres rappellent les pourcentages des pyrazoles obtenus par action de la dinitro-2,4-phénylhydrazine en milieu éthanol-acide fort, ce qui entraîne deux possibilités de réaction :

1/ Hydrolyse des deux fonctions hydrazone de VIIb = l'acétyl-2-cyclohexanone et la dinitro-2,4-phénylhydrazine libérées réagissent immédiatement, comme nous l'avons vu précédemment.

2/ Une seule fonction hydrazone est hydrolysée (préférentiellement, celle du carbonyle exocyclique) : la monohydrazone libérée est cyclisée immédiatement.

Enfin, la réaction de SHINE, appliquée à l'acétyl-2-cycloheptanone, donne seulement la monodinitro-2,4-phénylhydrazone VIc du carbonyle exocyclique ; l'autre hydrazone et la bishydrazone n'ont pu être mises en évidence malgré plusieurs essais. La structure VIc de la monohydrazone isolée résulte de sa cyclisation en IXc.

En résumé, dans la réaction de SHINE, les carbonyles les plus réactifs vis à vis de la dinitro-2,4-phénylhydrazine, sont les mêmes qu'en présence d'acide fort et à chaud.

Les conditions expérimentales des deux séries de réactions décrites jusqu'ici sont nettement différentes. Cela nous a incité à répéter ces expériences dans des conditions intermédiaires : la catalyse par un acide fort, dans l'éthanol, est conservée mais la température est abaissée à -10°C environ. Les trois acétyl-2-cyclanones présentent alors la même réaction : dans chaque cas, il se forme uniquement la bis-dinitro-2,4-phénylhydrazone VII. Les maxima d'absorption UV de ces bishydrazones sont groupés dans l'intervalle : $362 - 365 \text{ m}\mu$ (CHCl_3) et sont caractérisés par leurs importantes intensités ($40700 \leq \epsilon \leq 45600$).

Il apparaît ainsi que la température joue un rôle important dans la réaction. Au stade de la monodinitro-2,4-phénylhydrazone, le rapprochement spatial du doublet libre de l'azote N-H et du carbone du carbonyle dépend de l'agitation thermique : si la température est suffisante, la cyclisation s'opère ; si la température est intermédiaire, il s'établit une compétition entre la réaction de cyclisation et l'attaque du carbonyle par une autre molécule d'hydrazine ; enfin, si la température est basse, la bishydrazone est synthétisée.

2 - Mécanisme

Pour interpréter les résultats expérimentaux précédents, nous devons connaître les mécanismes d'action de la dinitro-2,4-phénylhydrazine sur les acyl-2-cyclanones.

C'est du degré et de l'orientation de l'énolisation dont dépend le cours de la réaction. Si aucun carbonyle n'est énolisé, la réaction classique d'addition nucléophile en 1,2 conduit à une ou deux monohydrazones. Par contre, si la dicétone est énolisée, à côté de l'addition-1,2, l'addition en 1,4 sur le système cétone $\alpha\beta$ -éthylénique est possible. Cette dernière éventualité ne doit pas être exclue : selon CROMWELL (126) et PASTEUR, RIVIERE, TCHOUBAR (200), la condensation des amines et des cétones $\alpha\beta$ -éthyléniques débute par une addition-1,4. Rappelons aussi, qu'au premier chapitre, nous avons évoqué l'addition-1,4 des hydrazines sur les cétones $\alpha\beta$ -éthyléniques.

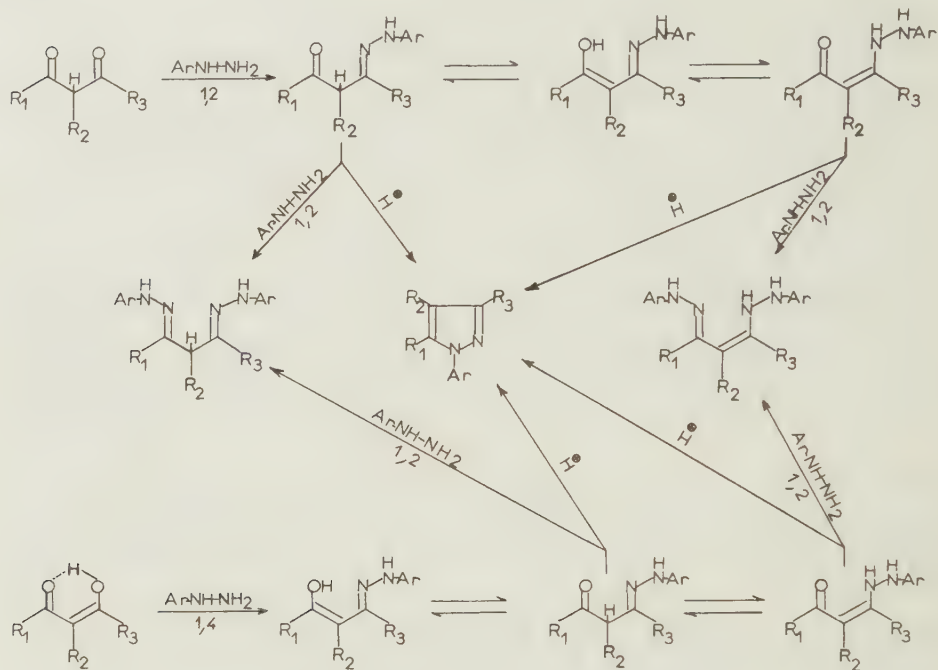
Le premier stade de l'addition-1,2 ou de l'addition-1,4 sur l'énol est la protonation de l'oxygène le plus basique, ce qui détruit la chélation et donne l'acide conjugué de l'énol (127) :



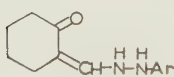
La charge positive et l'augmentation de la symétrie accroissent la délocalisation des électrons π : en UV, l'énergie de la transition $\pi \longrightarrow \pi^*$ diminue par rapport à l'énol (127). Si les substituants R_1 et R_3 du cation sont différents, le nuage π n'est pas symétrique : suivant que le doublet de l'azote attaque l'un ou l'autre des deux carbones électrophiles en 1 ou 3, le deuxième stade de la réaction est assimilable à une addition-1,2 ou 1,4.

Si la protonation et l'attaque de l'azote sont simultanées (139), l'interprétation est la même.

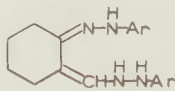
En tenant compte de la double possibilité d'addition-1,2 ou-1,4, respectivement sur la dicétone ou le chélate conjugué, nous avons résumé, dans le schéma suivant, les divers mécanismes possibles de la réaction :



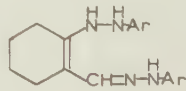
L'introduction de structures : hydrazine-substituée (isomère de monohydrazone) et hydrazine-hydrazone (isomère de bishydrazone) est justifiée. En effet, BARDOU (11), par réaction de SHINE sur la formyl-2-cyclohexanone, obtient l'hydrazine substituée X ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 407 \text{ m}\mu$) et l'hydrazine-hydrazone XIa ou XIb ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3} = 379 \text{ m}\mu$) :



X



XIa



XIb

3 - Interprétation des résultats

L'interprétation se heurte à plusieurs difficultés majeures.

On ne connaît pas, de manière sûre, la structure de l'entité réagissante parce que l'équilibre tautomère d'énolisation est en mesure de se déplacer de façon imprévisible. Même si une forme tautomère est, avant réaction, parfaitement pure, l'introduction d'acide ou d'hydrazine peut susciter l'équilibre qui se déplacera vers le tautomère le plus réactif et le plus rapidement consommé.

En supposant même que l'on sache quel est, de la dicétone ou de l'énol, celui qui réagit, l'indétermination subsiste dans le cas de l'énol, car nous

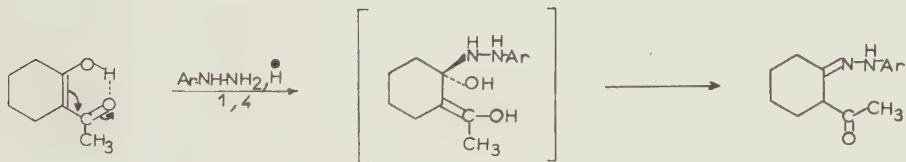
avons vu qu'à partir de ce tautomère, les additions-1,2 et 1,4 sont toutes deux possibles.

Pourtant, dans la série des acétyl-2-cyclanones, il semble, à première vue, que la réactivité d'un carbonyle soit liée à son énoilisation (Cf Première Partie) puisque les carbonyles exocycliques (les plus énoilisés) des acétyl-2-cyclopentanone et-cycloheptanone sont attaqués préférentiellement et que c'est exactement l'inverse pour l'acétyl-2-cyclohexanone.

Pour des raisons déjà exposées, nous ne pousserons pas plus loin le rapprochement. D'ailleurs, la corrélation précédente n'est pas générale : la formyl-2-cyclohexanone, préférentiellement énoilisée en position cyclique (98), donne la dinitro-2,4-phénylhydrazone du carbonyle exocyclique (11).

Une explication plus vraisemblable de la variation de réactivité en fonction du cycle s'appuie sur la notion de "I-Strain" dans les cycles, introduite par H. C. BROWN (128). La réactivité électrophile du carbone cétonique de cyclanone augmente quand on passe de la cyclopentanone, ou la cycloheptanone, à une cétone acyclique et de cette dernière à la cyclohexanone. En effet, le carbone cétonique de la cyclohexanone passe du degré de coordination 3 au degré 4 en cours de réaction, ce qui diminue la tension interne ; c'est justement le contraire à partir de la cyclopentanone et la cycloheptanone (128) = La formation, à $\text{PH} = 7$ et 25°C , de la semicarbazone de la cyclohexanone est 6 fois plus rapide que celle d'une cétone acyclique, et cette dernière 5 à 6 fois plus rapide que la formation de la semicarbazone de la cyclopentanone (128).

Par analogie, s'expliquent les plus grandes réactivités du carbonyle cyclique de l'acétyl-2-cyclohexanone et des carbonyles exocycliques des acétyl-2-cyclopentanone et-cycloheptanone, vis à vis de la dinitro-2,4-phényldrazine. Si le carbonyle cétonique est énoilisé, l'addition-1,4 correspond aussi à une diminution ou une augmentation de la tension interne du cycle car, dans le composé intermédiaire, un des deux carbones sp^2 du cycle devient sp^3 ; par exemple :



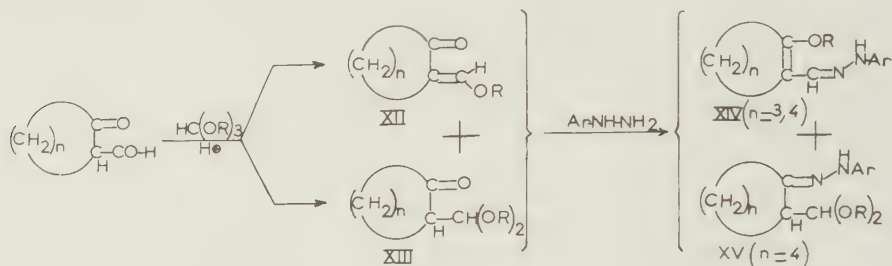
II - ACETALISATION ET ESTERIFICATION DIRECTES DANS LA SERIE DES ACYL-2-CYCLANONES

Nous avons démontré les structures d'un certain nombre d'acétals (Chapitre I) et d'esters d'énols (Chapitre III) d'acétyl-2-cyclanones. Il nous a paru intéressant, dans le cadre de l'étude comparée des réactivités des deux carbonyles de ces dicétones, de préparer les acétals et esters d'énols précédents par la voie directe.

1 - Ethers d'énols et acétals

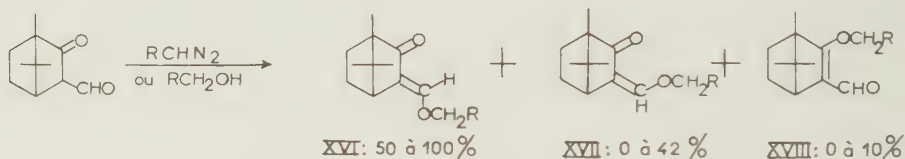
Les synthèses de monoéthers d'énols ou de monoacétals d'acyl-2-cyclanones ont été souvent réalisées dans le but de protéger l'un des carbonyles ou, plus fréquemment, de déterminer, par voie chimique, l'orientation de l'énoilisation.

L'acétalisation des formyl-2-cyclopentanone et-hexanone par un ortho-formiate d'alkyle conduit, en fait, à un mélange de monoéther d'exoénol XII et de monoacétal exocyclique XIII (11) : le carbonyle aldéhydique est toujours le plus réactif. Nous avons vérifié que la réaction s'étend à la formyl-2-cycloheptanone :



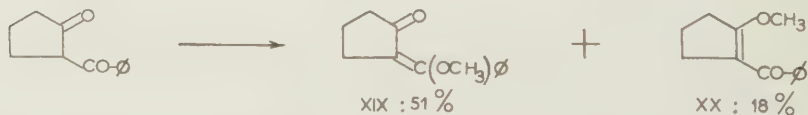
: Les analyses et les spectres IR sont compatibles avec l'hypothèse du mélange : éther et acétal ; l'acétal est mis directement en évidence par sa dinitro-2,4-phénylhydrazone XV, mais c'est l'hydrazone XIV de l'éther d'énol réarrangé que l'on obtient (11).

Le formyl-3-camphre, mis en réaction avec un diazoalcane ou un alcool, donne un mélange des trois éthers d'énols possibles avec nette prédominance des éthers exo-trans XVI et exo-cis XVII (129) :



RICHER et CLARKE (129) en ont déduit que l'énolisation du formyl-3-camphre n'est pas entièrement orientée vers l'exoénol comme le suppose GARBISCH (98).

EISTERT, REISS et WURZLER (130) ont étudié la réactivité des benzoyl-2-cyclanones vis à vis du diazométhane :

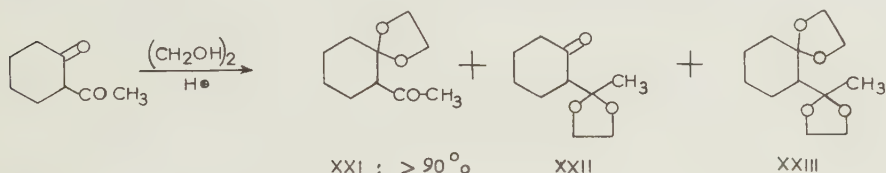


: Pour les homologues supérieurs, les auteurs ne donnent que des résultats qualitatifs : les mélanges d'éthers d'énols des benzoyl-2-cyclohexanone, -cycloheptanone et-cyclo-octanone ont été réduits par AlLiH_4 ; les spectres UV des mélanges de cétones $\alpha\beta$ -éthyléniques obtenues prouvent, dans les trois cas, la prépondérance de l'éther d'exoénol.

CAMPBELL et GILLOW (101) obtiennent, par la même méthode, 74 % d'éther d'exoénol et 26 % d'éther d'énol cyclique, à partir de l'o-chloro-benzoyl-2-cyclohexanone et seulement les éthers d'énols cycliques des benzoyl 2-tétralone et benzoyl-2-indanone. Un mécanisme réactionnel est suggéré, impliquant une attaque de l'oxygène énolique le plus nucléophile par le diazo-

méthane, en ion énolate et ion méthane-diazonium. De toutes manières, même si le mécanisme est certain, il n'est pas sûr que les proportions d'éthers isomères reflètent l'orientation de l'énolisation comme le pensent CAMPBELL et GILOW ; une perturbation de l'équilibre tautomère est toujours possible.

En série des acétyl-2-cyclanones, nous avons montré que l'acétalisation de l'acétyl-2-cyclohexanone, en présence d'éthylène-glycol et d'acide p-toluène sulfonique, affecte surtout le carbonyle cyclique :



: On décèle sur le spectre RMN du mélange brut, les composés XXI et XXII déjà décrits au chapitre I ; un pic méthyle supplémentaire à 8,65 τ (environ deux fois plus intense que le pic méthyle de XXII) a été attribué au bis-acétal XXIII.

Remarquons que l'acétalisation, par l'éthanedithiol, de plusieurs dicétones-1,3 stéroliques, apparentées à l'acétyl-2-cyclohexanone, conduit seulement au thioacétal cyclique (131-132). Enfin, VINOGRADOVA et ZAV'YALOV (133) ont obtenu uniquement le bisacétal, en appliquant la même réaction à la formyl-2-cyclohexanone.

Le mélange des acétals : XXI, XXII et XXIII a été mis en réaction avec la dinitro-2,4-phénylhydrazine en milieu éthanol-acide acétique ; trois composés en résultent, séparés par recristallisation :

1/ La bis-dinitro-2,4-phénylhydrazone de l'acétyl-2-cyclohexanone (Hydrolyse partielle des acétals).

2/ Les deux monodinitro-2,4-phénylhydrazones du monoacétal XXI, déjà décrites au chapitre I.

2 - Esters d'énols

L'instabilité des acétates d'énols d'acétyl-2-cyclanones nous a incité à choisir la méthode d'acylation par l'acétate d'isopropényle, en milieu acido-catalysé. FILLER et NAQVI l'ont employée avec succès, dans la préparation des acétates d'énols d'acétylacétone et d'acétylacétates d'éthyle (134).

Un mécanisme plausible de cette réaction a été récemment proposé par JEFFERY et SATCHELL, pour interpréter les résultats de la cinétique d'acylation de l'acétophénone (135) :



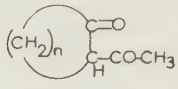
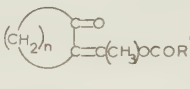
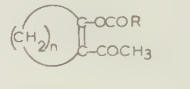
(XH = acide p-toluène-sulfonique.)

Trois sites de protonation de l'acétate d'isopropényle sont possibles : le carbone en 2, l'oxygène énoïque ou l'oxygène du carbonyle de l'acétoxy (136). Dans les trois cas, l'anhydride mixte : $X-CO-CH_3$ des acides : acétique et p-toluène-sulfonique, est le véritable agent acylant. Notons, en outre, que les auteurs admettent implicitement que seule la forme énoï de la cétone est acétylée.

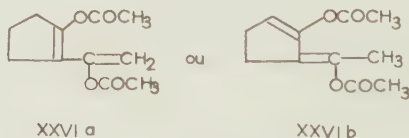
A côté des acétates d'énols, nous avons préparé, en faibles rendements, des benzoates d'énols d'acétyl-2-cyclanones selon FELDKIMEL-GORODETSKY et MAZUR (138), en utilisant le chlorure de benzoyle dans un solvant apolaire.

Et les résultats des acylations sont résumés dans le tableau XII :

Tableau XII

Dicétones acylées :	Agents d'acylation	Produits de réaction :	R _{ts} par rapport à la dicétone de départ
		 ou 	
n		XXIV XXV	
3	Acétate d'isopropényle Chlorure de benzoyle	{ 1/ Diacétate d'énol : XXVI 2/ Monoacétate d'exoénol : XXIV (R = CH ₃) Monobenzoate d'énol cyclique : XXV (R = φ)	52 % 24 % 13 %
4	Acétate d'isopropényle Chlorure de benzoyle	Monoacétate d'énol cyclique : XXV (R = CH ₃) Monobenzoate d'énol cyclique : XXV (R = φ)	55 % 17 %
5	Acétate d'isopropényle	Mélange des deux monoacétates d'énols : XXIV et XXV (R = CH ₃)	Rendement global : 65 %

Sur la base des spectres : UV ($\lambda_{\text{Max}}^{\text{EtOH}} = 243 \text{ m}\mu$) et IR ($\nu_{\text{C=O}}^{\text{CCl}_4} = 1765 \text{ cm}^{-1}$ et $\nu_{\text{C=C}}^{\text{CCl}_4} = 1623 \text{ et } 1604 \text{ cm}^{-1}$), deux structures sont attribuables au diacétate : XXVI :



Le spectre RMN permet de trancher en faveur de XXVIa :

- Deux méthyles à 7,83τ et 7,87τ
- Protons vinyliques à 4,30τ : Pic large.

Le monoacétate d'exoénol XXIV (n = 3, R = CH₃) de l'acétyl-2-cyclopentanone n'a pu être isolé malgré plusieurs chromatographies (l'acidité, due à la décomposition de XXVI instable, empêche la séparation) ; finalement, nous avons

caractérisé ce monoacétate par sa dinitro-2,4-phénylhydrazone déjà connue (Cf Chapitre III).

Les constantes physiques, les spectres UV, IR, RMN du monobenzoate d'énol XXV ($n = 3$, $R = \phi$) le distinguent entièrement des monobenzoates isomères cis et trans XXIV ($n = 3$, $R = \phi$), décrits au Chapitre III ; c'est la présence, dans le spectre IR, de la bande carbonyle cétonique à 1710 cm^{-1} , dans le tétrachlorure de carbone, qui prouve la structure ester d'énol cyclique (Cf Chapitre III). Malheureusement, XXV ($n = 3$, $R = \phi$) ne donne pas de dinitro-2,4-phénylhydrazone, dans des conditions ménagées, et nous n'avons pu le caractériser par voie chimique.

D'autre part, nous avons vérifié par RMN que, seuls, le monoacétate d'énol cyclique XXV ($n = 4$, $R = \text{CH}_3$) ou le monobenzoate d'énol cyclique XXV ($n = 4$, $R = \phi$), se forment dans l'acylation de l'acétyl-2-cyclohexanone, par action, respectivement, de l'acétate d'isopropényle ou du chlorure de benzoyle. Les spectres RMN des ces esters sont identiques à ceux d'échantillons authentiques.

Enfin, nous pensons que la présence de quatre bandes méthyles à $7,82 - 7,84\tau$ et $7,87 - 7,90\tau$, dans le spectre RMN du produit brut d'acétylation de l'acétyl-2-cycloheptanone, provient du mélange des deux monoacétates d'énols isomères XXIV et XXV ($n = 5$, $R = \text{CH}_3$) ; cette hypothèse se vérifie en IR dans le tétrachlorure de carbone : deux bandes $\nu_{\text{C=O}}$ cétonique à 1697 cm^{-1} et 1670 cm^{-1} , à côté d'une bande carbonyle ester à 1761 cm^{-1} . Une dinitro-2,4-phénylhydrazone a pu être préparée sans que sa structure puisse être précisée.

3 - Conclusion

Les réactions d'acétalisation et d'estérification directes, en série des acétyl-2-cyclanones, confirment les tendances générales des réactivités des carbonyles, telles qu'elles apparaissent après l'étude de l'action de la dinitro-2,4-phénylhydrazine.

L'acétalisation de l'acétyl-2-cyclohexanone donne presque exclusivement l'acétal cyclique, la tension interne (I-Strain) du cycle diminuant ainsi considérablement.

Même lorsque le mécanisme n'est plus une addition nucléophile, les réactivités du carbonyle cyclique de l'acétyl-2-cyclohexanone et du carbonyle exocyclique de l'acétyl-2-cyclopentanone sont prépondérantes : c'est le cas de l'acylation par l'acétate d'isopropényle. Remarquons toutefois que la formation préalable et l'évolution de l'acétate d'exoénol de l'acétyl-2-cyclohexanone sont possibles (Cf. Chapitre III).

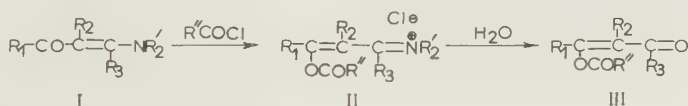
De même, les résultats de l'acylation par le chlorure de benzoyle ne reflètent pas nécessairement la réactivité des carbonyles ; il est possible que l'acidité élevée du milieu entraîne l'hydrolyse de l'isomère le moins stable.



CHAPITRE III

ACYLATION DE β -ENAMINOCETONES

L'acylation des β -énaminocétones est, à priori, un moyen simple de protection d'un carbonyle déterminé de dicétone-1,3 :



Cependant, EISTERT et WESSENDORF (66) ont basé, sur cette réaction, la synthèse de (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoles bicycliques dont les structures sont en contradiction avec celles que nous proposons (cf. chapitre : I).

Cette constatation est à l'origine des recherches présentées dans ce chapitre :

- Généralisation de la réaction d'acylation de β -énaminocétones en série alicyclique,
- Etude de la spécificité de la réaction, c'est-à-dire : des structures des esters d'énols III.

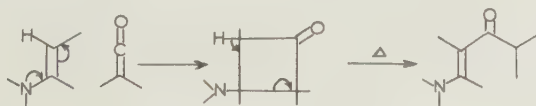
I - β -ENAMINOCETONES

Les β -énaminocétones I étudiées dérivent seulement d'amines secondaires hétérocycliques et, soit de β -cétaldéhydes cycliques ($\text{R}_3 = \text{H}$), soit de dicétones-1,3 cycliques.

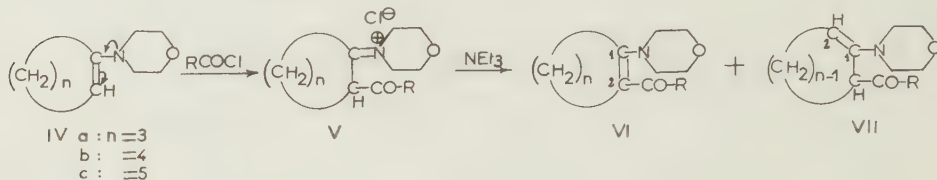
1 - Préparation

Nous avons aisément obtenu les β -énaminocétones de formyl-2-cyclanones, par distillation azeotropique de la dicétone et l'amine, en milieu acidocatalysé : il est bien établi que le carbonyle aldéhydique réagit uniquement [cf. par exemple : (140)].

Le problème se complique pour les β -énaminocétones d'acétyl-2-cyclanones : seule une méthode indirecte permet de fixer la structure du produit. Ainsi, la cycloaddition d'un cétène et d'une énamine donne une cyclobutanone qui se réarrange en β -énaminocétone (141 et 142) :



OPITZ et ZIMMERMANN (143) ont, de cette manière, préparé notamment le morpholino-1-acétyl-2-cyclohexène. Nous avons synthétisé plus simplement les β -énaminocétones de cette sorte, selon EISTERT et WESSENDORF (66) : condensation d'une énamine IV et d'un chlorure d'acide, en présence d'un équivalent de triéthylamine :



Afin de préciser les structures des produits de cette réaction, une étude spectrale est nécessaire.

2-Etude spectrale des β -énaminocétones

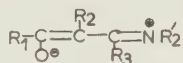
Les résultats de cette étude et les interprétations sont dans le tableau XIII.

Tableau XIII

Composés	RMN (CDCl ₃)	IR (CCl ₄)		UV (EtOH ₉₅)	
		$\nu_{C=O}$	$\nu_{C=C}$	λ_{max}	ϵ
VIa (R = CH ₃) : > 95 %	$\tau_{CH_3} = 7,89$ τ_{CH_2} Morpholine } = 6,43 (octet) τ_{CH_2} } = 7,36 (quartet) Cycle C ₅ } = 8,13 (quartet)	1635 cm ⁻¹ (Intense)	1516 cm ⁻¹ (Intense)	346m μ	15 500
VIIa (R = CH ₃) : < 5 %	-	1706 cm ⁻¹ (très faible)	-	-	-
VIIb (R = CH ₃) : < 10 %	$\tau_{CH_3} = 7,69$	1670 cm ⁻¹ (faible)	-	295m μ 358m μ	850 1230
VIIb (R = CH ₃) : > 90 %	$\tau_{CH_3} = 7,87$ { $\tau_{H-vinyl} = 5,00$ J ₂₃ = 3,5 cps Sextet } J ₂₆ = 1,0 cps	1710 cm ⁻¹ (Intense)	1645 cm ⁻¹ (moyenne)	217m μ	6 600

OPITZ et ZIMMERMANN (143) ont montré, par IR et UV, que la condensation du cétène et du morpholino-1-cyclohexène donne seulement : 10-15 % de la β -énaminocétone isomère conjugué : VIIb (R = CH₃), et : 85-90 % de l'isomère non conjugué : VIIa (R = CH₃) (La proportion d'isomère conjugué est liée à l'intensité d'absorption UV du mélange vers 285-300 m μ). Ils attribuent les bandes IR à 1710 et 1645 cm⁻¹ respectivement aux vibrations : $\nu_{C=O}$ et $\nu_{C=C}$ de l'isomère VIIb (R = CH₃), tandis que VIIa (R = CH₃) ne présente aucune absorption visible. En plus des bandes précédentes, à 1710 et 1645 cm⁻¹, nous trouvons, en IR, une bande à 1670 cm⁻¹ que nous attribuons à la vibration $\nu_{C=O}$ de l'isomère conjugué VIIb (R = CH₃).

Par contre, le spectre IR de l'homologue inférieur montre la prédominance de l'isomère conjugué VIa ($R = CH_3$). On note, en effet, un déplacement des bandes $\nu_{C=O}$ (à 1635 cm^{-1}) et $\nu_{C=C}$ (à 1516 cm^{-1}) vers les basses fréquences, et caractéristique de la structure β -énaminocétone. CROMWELL et ses collaborateurs (144) expliquent ce déplacement par une contribution importante de la forme mésomère :



CUVIGNY et NORMANT (140) ont donné une interprétation légèrement différente basée sur la nature vinylogue d'amide des β -énaminocétones : l'absorption du carbonyle est analogue à celle des amides N-disubstitués et abaissée par la conjugaison.

La bande à 1706 cm^{-1} appartient au carbonyle de VIIa ($R = CH_3$), par analogie avec l'acétyl-3-cyclopentène qui absorbe à 1707 cm^{-1} (46).

Les spectres UV confirment les conclusions précédentes (cf. tableau XIII). Parallèlement à OPITZ et ZIMMERMANN (143) ($\lambda_{\text{max}}^{\text{CH}_3\text{OH}} = 223$ et $357\text{ m}\mu$), nous retrouvons les bandes d'absorption "énamine" de VIIb et " β -énaminocétone" de VIa et VIb.

En RMN, nous avons évalué à 90 % environ la proportion d'isomère VIIb ($R = CH_3$) (Valeur comparable à celle proposée par OPITZ et ZIMMERMANN) caractérisé par le signal du proton vinylique en 2 couplé à la fois avec les protons en 3 et en 6 (A rapprocher du spectre RMN du chloro-1-acétyl-6-cyclohexène : Chapitre I). Au contraire, aucun signal caractéristique de VIIa ($R = CH_3$) n'apparaît dans le spectre, ce qui indique un pourcentage de 95 % au moins. Le méthyle de l'isomère conjugué VIb ($R = CH_3$) ($7,69\tau$), dans le plan de la double liaison : $C = C$, est plus déblindé que le méthyle de l'isomère VIIb ($R = CH_3$) ($7,87\tau$).

L'interprétation des résultats de l'étude spectrale est liée au mécanisme de l'élimination de HOFMANN : $V \longrightarrow VI + VII$: Suivant les stabilités relatives des isomères VI ou VII, l'arrachement d'un proton par la triéthylamine, s'effectue en β ou β' de l'azote immonium de V (l'hypothèse d'une équilibration entre VI et VII est également valable). Compte tenu des proportions observées d'isomères VI et VII, les facteurs stériques (conformation des cycles ou orientation des protons à éliminer) interviennent plus, dans le cas d'une élimination d'HOFMANN, que les facteurs électroniques (effet inducteur de l'acétyle par exemple) ou mésomères. La prédominance de VIIb, par rapport à VIb, est à rattacher au fait bien connu qu'à l'inverse des acétates d'énols, les énamines d'alkyl-2 ou acyl-2-cyclohexanones se présentent sous la forme la moins substituée (145). Cela entraîne souvent la possibilité d'une deuxième acylation en α' (146 à 148).

Ce phénomène est comparable à celui rencontré dans l'étude de β -chloro-vinylcétones du type : chloro-1-acétyl-2-cyclènes (cf. Chapitre I). Il est remarquable que les isomères favorisés soient, dans les deux cas, l'isomère cyclopentène-conjugué et l'isomère cyclohexène-non conjugué.

Les absorptions UV et IR des pipéridinométhylène-2-cyclanones (11) et morpholinométhylène-2-cyclanones : XVI, sont compatibles avec la structure conjuguée de ces composés.

En UV, une bande intense ($17000 < \epsilon < 27500$), à $326\text{--}343\text{ m}\mu$, est associée à une transition par transfert d'un électron du doublet libre de l'azote vers l'orbitale π antiliante du carbonyle [(87) p. 9].

En IR, les β -énaminocétones précédentes présentent, entre 1700 et 1500 cm^{-1} , deux bandes : l'une, intense, à 1694-1654 cm^{-1} et la deuxième, large et très intense, à 1589-1526 cm^{-1} ; bien qu'il n'existe aucune possibilité de chélation, cette dernière bande rappelle celle, caractéristique, des chélates conjugués. Nous attribuerons, comme précédemment, la première bande à la vibration $\nu_{\text{C=O}}$, la deuxième à $\nu_{\text{C=C}}$ vraisemblablement superposée à la vibration $\nu_{\text{C-N}}$ déplacée (144), ceci expliquant la grande intensité d'absorption. Malgré le déplacement des absorptions vers les basses fréquences, l'influence des cycles est perceptible : les carbonyles cyclopentaniques absorbent à des fréquences de 30 à 40 cm^{-1} supérieures à celles des carbonyles cyclohexaniques ou cycloheptaniques.

3 - Réactivité vis-à-vis de la dinitro-2,4-phénylhydrazine

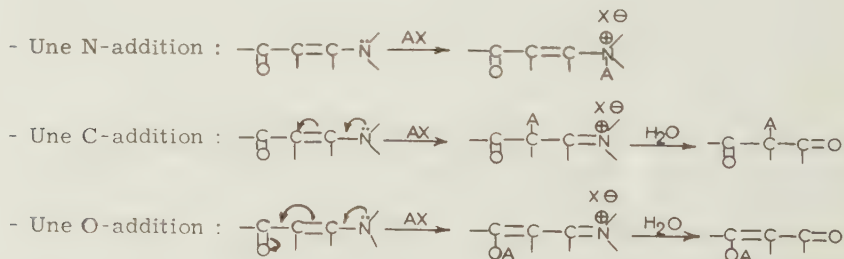
Dans la littérature, la possibilité de caractériser les β -énaminocétones au moyen de la dinitro-2,4-phénylhydrazine est contestée (140-149) ou admise (66). Eviter l'hydrolyse de la β -énaminocétone suppose l'utilisation de conditions ménagées et nous avons appliqué la méthode de SHINE (22) aux cétones préparées.

Malgré ces précautions, il n'a pas été possible d'éviter l'hydrolyse. Certaines réactions évoluent par formation de goudrons [VIa-VIIa ($\text{R} = \text{CH}_3$), pipéridinométhylène-2-cyclopentanone et -cyclohexanone (11)] ; d'autres β -énaminocétones sont d'abord hydrolysées [VIb - VIIb ($\text{R} = \text{CH}_3$), pipéridinométhylène-2-cycloheptanone] : on obtient alors les mêmes produits qu'à partir de l'acyl-2-cyclanone correspondante (cf. Chapitre II). La réaction concurrente d'hydrolyse l'emporte car la réactivité du carbonyle, vis-à-vis de la dinitro-2,4-phénylhydrazine, est affaiblie par l'effet mésomère dû à la structure énamine : la densité électronique augmente au voisinage du carbone cétonique centre de la réaction.

Le même effet mésomère est responsable de la réactivité des β -énaminocétones envers les acides et les agents d'alkylation ou d'acylation.

II - PROTONATION, ALKYLATION ET ACYLATION DE β -ENAMINOCETONES

Le problème de la détermination du site d'addition d'un réactif électrophile se complique progressivement depuis les énamines (150), les diénamines (151) jusqu'aux β -énaminocétones qui peuvent présenter :



1 - Protonation

Les méthodes physicochimiques ont été fréquemment utilisées pour déterminer les sites de protonation des β -énaminocétones.

En IR, la forme O-protonée est caractérisée par une bande vers 1600 cm^{-1} et l'absence d'absorption entre $1650 - 1800\text{ cm}^{-1}$, tandis que les structures C- ou N- protonées sont difficiles à distinguer (113). LEONARD et ADAMCIK (113) constatent ainsi que des β -énaminocétones acycliques ou dérivées de la diméthyl-5,5-cyclohexanedione-1,3 sont le plus souvent O-protonées.

Selon ALT et SPEZIALE (42-152), la O-protonation des β -énaminocétones perturbe peu l'absorption UV. Au contraire, la N-protonation, bloquant le doublet de l'azote, abaisse le degré de conjugaison. Les résultats obtenus prouvent la O-protonation des β -énaminocétones de la diméthyl-5,5-cyclohexanedione-1,3 (42-152).

Enfin, une étude cinétique, par RMN, de protonation de la diméthylamino-3-acroléine montre la prédominance très nette et la stabilité du sel O-protoné : la constante de vitesse : k_o vaut environ : 10^4 . k_N et 10^7 . k_C (153).

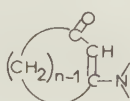
2 - Alkylation

Chronologiquement, l'alkylation a été d'abord tentée sur des β -énaminocétones ROBINSON (154) décrit une des premières réactions enregistrées d'énamines : la méthylation du diéthylamino-3-crotonate d'éthyle par l'iodure de méthyle, conduit, après hydrolyse, au méthyl-2-acétylacétate d'éthyle. LAUER et LONES (155) confirment le mécanisme avancé par ROBINSON.

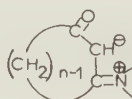
Vis-à-vis d'un agent électrophile, un β -énaminoester se comporte comme une simple énamine, sans participation du carbonyle, et cela explique la généralité des C-alkylations (156-157). Remarquons que, dans les conditions expérimentales utilisées (longs reflux ou réactions en tube scellé), la N-alkylation n'a jamais été rapportée.

En série acyclique, des β -énaminocétones de β -cétaldéhydes, traitées par l'iodure de méthyle ou d'éthyle en autoclave à 110°C , donnent seulement les β -cétaldéhydes C-alkylés en 2 correspondants (158). Les auteurs admettent un mécanisme de type "énamine", sans expliquer la non-intervention du carbonyle conjugué (158).

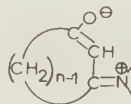
La réactivité des β -énaminocétones cycliques est plus variée. Par alkylation de la pyrrolidino-3-cyclohexène-2-one, PANOUSE et SANNIÉ (159) obtiennent un sel non hydrolysé par l'eau bouillante : cette stabilité suggère la N-alkylation. Par contre, la pyrrolidino-3-méthyl-2-cyclopentène-2-one est C-alkylée en 2, malgré le méthyle. Ces comportements différents s'expliquent par la prédominance de la forme mésomère : VIII si $n = 4$, et : IX (doubles liaisons exocycliques) si $n = 3$:



VIII



IX



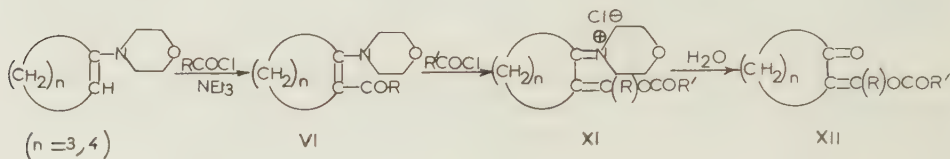
X

Dans la même série, LEONARD et ADAMCIK (113) observent, au contraire, la O-alkylation de la diméthyl-5,5-pyrrolidino-3-cyclohexène-2-one. En effet, l'analyse des spectres IR exclut la N-alkylation et le perchlorate obtenu est différent de celui du produit C-alkylé. Les mêmes méthodes mettent en évidence les O- et C-méthylations et seulement la O-éthylation de la pyr-

olidino-4-pentène-3-one, en présence d'un iodure d'alkyle (113).

3 - Acylation

Les premières études d'acylation de β -énaminocétone sont celles de HÜNIG et ses collaborateurs (160-161-162). Deux équivalents de chlorure d'acide, agissant sur une énamine de cyclanone en présence d'un équivalent de triéthylamine, conduisent à un monoester d'exoénol d'acyl-2-cyclanone XII :

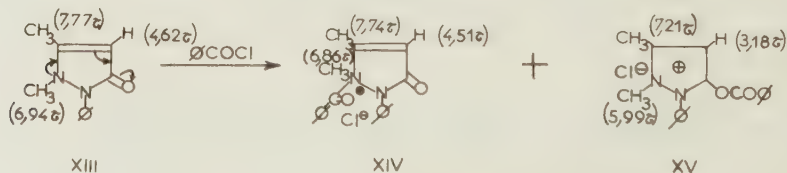


: L'ensemble de la réaction est une diacylation d'énamine dans laquelle la β -énaminocétone est préparée in situ. Quel que soit le chlorure d'acide (R ou $R' = C_2H_5$ ou C_3H_7) ou le dichlorure de diacide (succinique ou glutarique), les β -énaminocétone sont seulement O-acylées.

EISTERT et WESSENDORF (66) préparent, de la même manière, les monoacétates d'exoénol des acétyl-2-cyclopentanone et-cyclohexanone ; la structure exoénol paraissant assurée, ils s'en servent pour synthétiser les (dinitro-2,4-phényl)-1-tri- et tétraméthylène-3,4-méthyl-5-pyrazoles (cf. Chapitre I).

Nous avons déjà rapporté, au chapitre I, l'O-acylation de la diméthyl-5,5-pyrrolidino-3-cyclohexène-2-one par les chlorures de trichloracétyle, de tosylé ou de picryle (41-42). L'emploi des chlorures d'acétyle, de pivalyle ou de benzoylé (substitué ou non) conduit aux produits de C-acylation (diméthyl-5,5-pyrrolidino-3-acyl-2-cyclohexène-2-ones) (163). ALT et SPEZIALE pensent que l'O-acylation est plus favorisée que la C-acylation, mais les structures O-acylées ne sont pas stables (163).

Le déplacement électronique de type "énamine", observé chez les pyrazolines-3 (164), est prolongé par le carbonyle chez les Δ_3 -pyrazolones-5. Ainsi, en condensant l'antipyrine et le chlorure de benzoylé, KNORR et RABE (165) pensent obtenir XV. Nous avons repris cette expérience et montré, par RMN dans le deutérochloroforme, qu'en fait il s'agit d'un mélange des produits : N-acylé : XIV et O-acylé : XV (leurs signaux RMN respectifs sont dans un rapport d'intensités constant) :



:L'attribution des signaux RMN repose sur l'analogie de structure entre XIII et XIV ; par contre, le changement d'hybridation de l'azote en 2 déblinde nettement le méthyl-2 de XV. L'IR caractérise XV ($\nu_{C=O_{ester}}^{CCl_4} = 1772 \text{ cm}^{-1}$). La même expérience, en présence du chlorure d'acétyle, donne un sel très hygroscopique (et ainsi hydrolysé) : en IR, la bande intense à 1800 cm^{-1} est attribuée à la vibration $\nu_{C=O_{ester}}$ du dérivé O-acylé.

En conclusion, il est impossible de prévoir à l'avance le site d'addition d'un réactif électrophile sur une β -énaminocétone. Le cours de la réaction dépend aussi bien des caractères stériques et électroniques des réactifs que des conditions expérimentales.

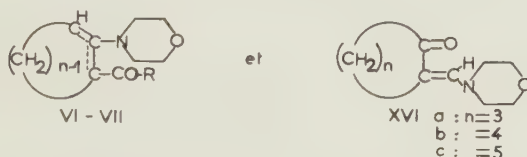
Néanmoins, la O-acylation, impliquant un déplacement électronique maximum, est la plus fréquente. Nos résultats, que nous exposons maintenant, contribuent à vérifier une telle conclusion.

III - ACYLATIONS DE β -ENAMINOCETONES DERIVEES D'ACYL-2-CYCLANONES

Rappelons que le but de notre étude est la généralisation de la réaction de HÜNIG (cf. paragraphe II-3), en vue de protéger un carbonyle déterminé d'acyl-2-cyclanone. A ce titre, seule la réaction d'O-acylation de la β -énaminocétone est intéressante et, d'autre part, la structure du dérivé O-acylé doit être certaine.

1 - Conditions expérimentales

Les β -énaminocétones utilisées sont de deux types :



Ces cétones sont sensibles à l'hydrolyse ; si elles sont liquides, la seule méthode de purification efficace est la distillation, encore ne faut-il pas trop élever la température sinon la polymérisation des produits est importante. Pour éviter cet inconvénient, les β -énaminocétones VI-VII ont été quelquefois préparées in situ (diacylation d'énamine).

Le succès de la réaction dépend largement des conditions expérimentales. La température optimum se situe, selon les cas, entre : -25°C et 0°C ; comme dans la monoacylation des énamines, un refroidissement efficace est nécessaire.

Quelques expériences ont été suivies à l'IR ; la permanence du milieu réactionnel est atteinte : 12-24 h. après mélange des réactifs.

Le chloroforme est un solvant convenable des sels d'immonium intermédiaires (cf : XI) qui ne doivent pas précipiter. Ces chlorures d'immonium sont très hygroscopiques et se décomposent dès qu'on cherche à les isoler ; des essais de passages aux perchlorates, réputés moins hygroscopiques, ont échoué.

Les sels d'immonium sont, en général, faciles à hydrolyser. Mais ici, il faut tenir compte de la fragilité des esters d'énols (produits d'O-acylation) en milieu acide et surtout en milieu basique (dès $\text{PH} > 8$). L'addition d'une solution aqueuse de carbonate acide de sodium fixe le PH dans l'intervalle : 5-6. Ainsi, les rendements dépendent étroitement du PH et de la durée de l'hydrolyse.

Tableau XIV

Réactifs :			PRODUITS (***)	Rdts en produits bruts
n	R	R'		
3*	CH ₃	CH ₃	2 Monoacétates d'énols de l'acétyl-2-cyclopentanone	40-45 %
3*	CH ₃	CD ₃	2 Monoacétates d'énols-d ₃ de l'acétyl-2-cyclopentanone	25-30 %
3	CD ₃	CH ₃	2 Monoacétates d'énols-d ₃ de l'acétyl-2-cyclopentanone	45-50 %
3	CH ₃	φ	2 Monobenzoates d'énols de l'acétyl-2-cyclopentanone	50-55 %
3	CD ₃	φ	2 Monobenzoates d'énols d ₃ de l'acétyl-2-cyclopentanone	55 %
3**	φ	φ	{ [*] Monobenzoate d'énol de la benzoyl-2-cyclopentanone [*] Morpholinoénamine du monobenzoate d'exoénol de la benzoyl-2-cyclopentanone : XVII (n = 3, R = R' = φ)}	10 %
3**	φ	CH ₃	Monoacétate d'énol de la benzoyl-2-cyclopentanone	45 %
4*	CH ₃	CH ₃	{ [*] Monoacétate d'énol de l'acétyl-2-cyclohexanone [*] γ-Pyrone XIX (si : diacylation de l'énamine)	60 %
4	CH ₃	CD ₃	Monoacétate d'énol-d ₃ de l'acétyl-2-cyclohexanone	60 %
4	CH ₃	φ	Monobenzoate d'énol de l'acétyl-2-cyclohexanone	55 %
4**	φ	φ	{ [*] Monobenzoate de la benzoyl-2-cyclohexanone [*] Morpholinoénamine du monobenzoate d'exoénol de la benzoyl-2-cyclohexanone : XVII (n = 4, R = R' = φ)}	20-25 %
4**	φ	CH ₃	{ [*] Monoacétate d'énol de la benzoyl-2-cyclohexanone [*] Morpholinoénamine du monoacétate d'exoénol de la benzoyl-2-cyclohexanone : XVII (n = 4, R = φ, R' = CH ₃)}	40 % 40-45 %
5**	CH ₃	CH ₃	α-pyrone : XVIII	15-20 %
XVI a		CH ₃	Monoacétate d'énol de la formyl-2-cyclopentanone	40-45 %
XVI b		CH ₃	Monoacétate d'énol de la formyl-2-cyclohexanone	45 %
XVI c		CH ₃	Monoacétate d'énol de la formyl-2-cycloheptanone	75 % 80 %

(*) : β-éminocétones également préparées in situ : mêmes résultats.

(**) : β-éminocétones seulement préparées in situ.

(***) : Les structures exactes des monoesters d'énols des acyl-2-cyclanones sont précisées dans le paragraphe IV.

Il résulte de l'hydrolyse des sels d'immonium, un mélange complexe où dominant, en général, la dicétone-1,3 et le monoester d'énol correspondant. En présence d'acétate cuivrique, la dicétone-1,3 peut être éliminée par formation de chélate mais il s'ensuit souvent au moins un début d'hydrolyse de l'ester d'énol. La purification de grandes quantités est possible par distillation. Nous préférons, cependant, la chromatographie sur colonne d'alumine neutre ou la chromatographie préparative sur couche mince de silice : en effet, les dicétones-1,3, polaires et acides, ont des R_f nettement plus faibles que les esters d'énols qui en dérivent.

2 - Résultats

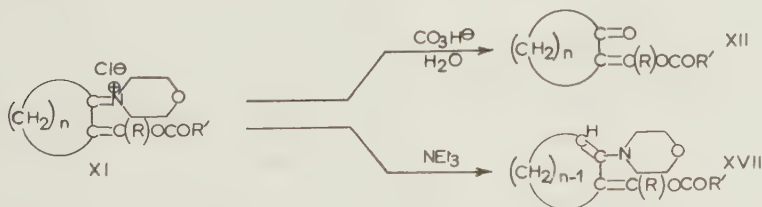
La série complète des acylations de β -énaminocétones effectuées est schématisée dans le tableau : XIV.

3 - Interprétation

Comme nous l'avons annoncé, la conclusion la plus évidente est la prépondérance de la O-acylation, chaque réaction aboutissant à un ester d'énol.

En aucun cas, la C-acylation de VI ou VII, en diacyl-2,2-cyclanone ou diacyl-2,6-cyclanone, n'a été constatée. En fait, une telle réaction est défavorisée car équivalente à une disubstitution d'énamine (145). En série cyclohexanique, la C-addition est stériquement inhibée de manière analogue à l'alkylation du méthyl-6-pyrrolidino-1-cyclohexène : les protons en α de l'azote du cycle morpholine (ou le groupe acyl) empêchent l'approche équatoriale ou axiale du réactif (166 à 168, et 201). Remarquons, toutefois, qu'une C-acylation de VII en α' est possible (146) mais dans des conditions forcées, éloignées de celles que nous avons employées.

Les énamines de certains esters d'exoénols d'acyl-2-cyclanones résistent à l'hydrolyse. C'est le cas des énamines du benzoate d'exoénol de la benzoyl-2-cyclopentanone (XVII : $n = 3$, $R = R' = \phi$) et des acétate et benzoate de la benzoyl-2-cyclohexanone (XVII : $n = 4$, $R = \phi$, $R' = CH_3$ et ϕ) (cf tableau XIV). Par analogie avec la préparation des β -énaminocétones : VI-VII, les composés XVII sont obtenus par élimination d'HOFMANN. La triéthylamine en excès (les β -énaminocétones correspondantes n'ont pas été isolées) arrache un proton en α du carbone immonium et crée une double liaison $C = C$ en 1-2 :



Les structures des dérivés XVII ont été déduites d'une étude spectrale. En RMN (solutions deutérochloroformiques), les protons vinyliques en 2 sont couplés avec les protons en 3 et apparaissent à $5,00\tau$ (XVII : $n = 4$, $R = \phi$, $R = CH_3$) et $4,95\tau$ (XVII : $n = 4$, $R = R' = \phi$), sous forme de triplets ($J_{23} = 4,1$ et $4,2$ cps, respectivement). On reconnaît également les signaux des protons du cycle morpholine : octets symétriques centrés à $6,75\tau$ (XVII : $n = 4$, $R = \phi$, $R' = CH_3$) et $7,07\tau$ (XVII : $n = 4$, $R = R' = \phi$).

En IR, les seules bandes carbonyles sont celles d'esters d'énols :

- Acétate d'énol : $\nu_{C=O}^{CCl_4} = 1760 \text{ cm}^{-1}$ (XVII : $n = 4$, $R = \phi$, $R' = CH_3$)
- Benzoates d'énols : $\nu_{C=O}^{CCl_4} = 1740$ et 1739 cm^{-1} (Respectivement : XVII $R = R' = \phi$, $n = 3$ et 4).

Les bandes $\nu_{C=C}^{CCl_4}$ sont larges et mal définies :

- Acétate d'énol : 1615 cm^{-1}
- Benzoates d'énols : 1631 et 1637 cm^{-1}

Malgré des essais répétés de diacylation du morpholino-1-acétyl-2-cycloheptène par le chlorure d'acétyle, nous n'avons pu obtenir l'ester d'énol correspondant. Le seul composé isolé en bon rendement (cf. Tableau XIV), est la méthyl-5-pentaméthylène-3,4-pyrone-2 : XVIII, caractérisée sur les bases suivantes :

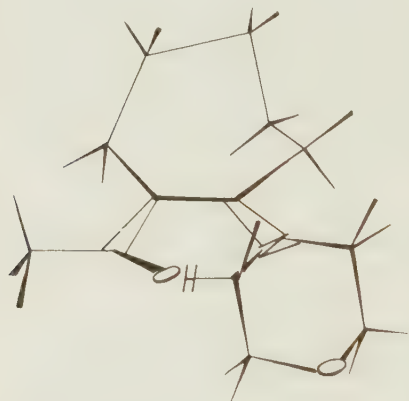
1/ La microhydrogénation catalytique sur platine d'ADAMS indique l'absorption de deux équivalents d'hydrogène.

2/ En RMN, le proton vinylique en 3 résonne à $4,04\tau$ (singulet) et le méthyle à $7,75\tau$ (singulet) ; deux multiplets complexes à $7,49\tau$ et $8,29\tau$ correspondent aux protons du cycle substituant.

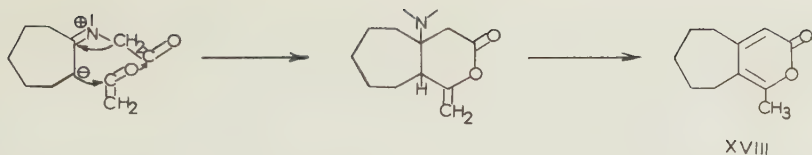
3/ Le spectre IR comprend toutes les vibrations caractéristiques du cycle pyrone-2 (169-170) : vibrations du carbonyle : $\nu_{C=O}^{CCl_4} = 1732 \text{ cm}^{-1}$, et du cycle : $\nu_{C=C}^{CCl_4} = 1642$ et 1545 cm^{-1} .

4/ Enfin, l'absorption UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 304 \text{ m}\mu$ ($\epsilon = 6600$) est en bon accord avec celles de pyrones-2 trisubstitués (122-170-171).

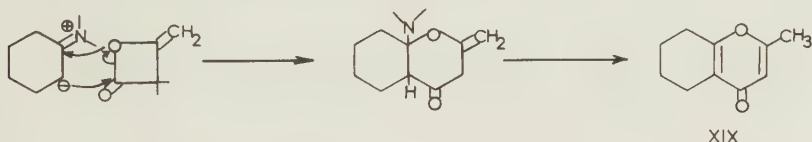
Pour interpréter la réaction précédente, il est nécessaire de revenir sur la configuration de la forme mésomère réactive du morpholino-1-acétyl-2-cycloheptène :



Du fait de l'attraction électrostatique entre l'oxygène anionique et l'azote immonium, l'isomère cis est le plus probable (L'isomère cis est celui dont dérive le monoester d'exoénol cis). Lorsque la taille du cycle croît, les deux doubles liaisons exocycliques ont tendance à se rapprocher [cf. Chapitre II et (174)] Dans le morpholino-1-acétyl-2-cycloheptène, la gêne stérique entre l'oxygène énolique et un proton du cycle morpholine est suffisamment importante pour inhiber l'attaque d'une deuxième molécule de chlorure d'acétyle. D'autre part, les conditions sont favorables à la deshydrohalogénéation du chlorure d'acétyle par la triéthylamine. Deux molécules du cétène produit se condensent avec une molécule d'énamine (en important excès, car le rendement de la monoacylation du morpholino-1-cycloheptène est faible), par une réaction analogue à celle décrite par BERCHTOLD, HARVEY et WILSON (172) à partir du pyrrolidino-1-cyclohexène :



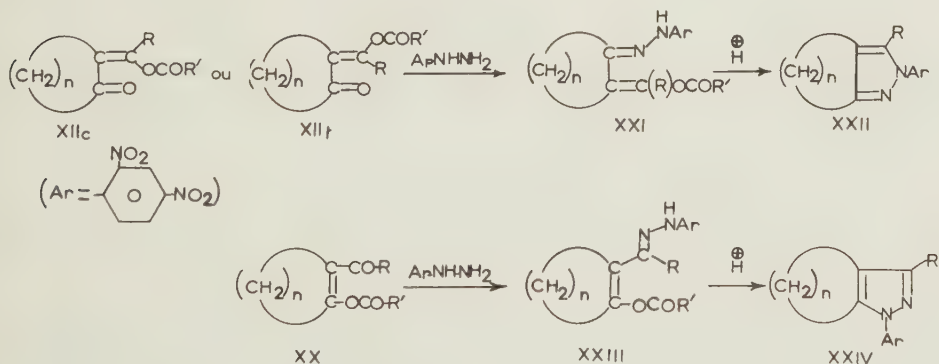
On explique de la même façon la présence de tétraméthylène-5,6-méthyl-2-pyrone-4 : XIX, dans la diacylation du morpholino-1-cyclohexène (cf. Tableau XIV), HÜNIG, BENZING et HÜBNER (173) ayant préparé cette pyrone par action du dicétène sur le morpholino-1-cyclohexène :



Enfin, les produits principaux de la réaction : les monoesters d'énols d'acyl-2-cyclanones ont fait l'objet d'une étude détaillée.

IV - STRUCTURES DES MONOESTERS D'ENOLS D'ACYL-2-CYCLANONES PRÉPARÉS PAR ACYLATION DE β -ENAMINOCÉTONES

Le produit normal de l'acylation des β -énaminocétones VI est l'ester d'énol XII. Outre la possibilité d'isomérisie cis-trans par rapport à la double liaison érolique, l'expérience a montré que l'ester XII est susceptible de se transposer parfois en ester isomère XX :



Ces esters seront des bases possibles de synthèses univoques des pyrazoles N-substitués : XXII et XXIV, à la condition que leurs structures soient préalablement déterminées. Les caractérisations des différents isomères font appel à des méthodes variées, exposées dans chaque cas particulier.

1 - Série de l'acétyl-2-cyclopentanone

De l'acylation du morpholino-1-acétyl-2-cyclohexène par le chlorure d'acétyle, résulte un monoacétate d'énol de l'acétyl-2-cyclopentanone.

Le spectre IR de l'acétate présente, à côté d'une bande carbonyle-ester à 1765 cm^{-1} (CCl_4), une bande carbonyle-cétonique à 1728 cm^{-1} . Une telle

absorption est compatible avec un carbonyle cyclopentanique conjugué (102) et, en conséquence, avec la structure ester d'exoénol : XII ($n = 3$, $R = R' = CH_3$). L'autre possibilité est à écarter car le carbonyle cétonique de l'ester XX donnerait une absorption IR à $1695-1660\text{ cm}^{-1}$ (102).

L'action de la dinitro-2,4-phénylhydrazine permet de confirmer cette attribution. Le carbonyle est suffisamment réactif pour donner une dinitro-2,4-phénylhydrazone déjà préparée par EISTERT et WESSENDORF (66). La cyclisation de l'hydrazone, dans l'éthanol faiblement chlorhydrique, donne uniquement le pyrazole XXII ($n = 3$, $R = CH_3$) de point de fusion : 193°C [EISTERT et WESSENDORF (66) trouvent : $F = 148^\circ\text{C}$; il s'agit probablement d'un mélange des deux pyrazoles possibles]. L'hydrazone est donc : XXI ($n = 3$, $R = R' = CH_3$).

La RMN apporte des précisions supplémentaires. A première vue, le spectre est complexe : il comprend 4 pics intenses attribuables à des méthyles ou des méthylènes :

$$7,64\tau \quad 7,67\tau \quad 7,71\tau \quad 7,81\tau \quad (\text{CDCl}_3)$$

A vitesse lente, on constate que le pic à $7,71\tau$ se divise : c'est un pic méthylène couplé avec les autres protons du cycle. La somme des intensités intégrées des signaux : $7,64$ et $7,67\tau$ est sensiblement égale à celle du signal à $7,81\tau$: cela suggère la présence de plusieurs isomères dans l'échantillon, ce que confirme la deutération.

L'acylation de VI ($n = 3$, $R = CH_3$), par le chlorure d'acétyle deutéré- d_3 , conduit à l'ester XII- d_3 ($n = 3$, $R = CH_3$, $R' = CD_3$) (cf. Tableau XIV) : Dans le spectre RMN, le pic à $7,81\tau$ disparaît. De même, l'acylation de VI- d_3 ($n = 3$, $R = CD_3$), par le chlorure d'acétyle, donne l'ester XII- d'_3 ($n = 3$, $R = CD_3$, $R' = CH_3$) : Les pics à $7,64$ et $7,67\tau$ disparaissent dans le spectre R.M.N. Il s'ensuit que l'échantillon est un mélange des deux isomères géométriques XIIc et XIIl ($n = 3$, $R = R' = CH_3$) que nous n'avons pu séparer par chromatographie sur couche mince. Dans ces deux isomères, le méthyle adjacent à la double liaison $C = C$ est dans le plan du carbonyle : il est donc plus déblindé dans l'isomère XIIl (méthyle plus proche du carbonyle) que dans XIIc. L'attribution est alors immédiate : XIIl : $R = 7,64\tau$, $R' = 7,81\tau$ et XIIc : $R = 7,67\tau$, $R' = 7,81\tau$.

Les méthyles des groupes acétoxy, mobiles dans l'espace, résonnent au même champ. Notons que, dans la littérature, des isomères géométriques ont été caractérisés de manière analogue (175-176-177-196).

Dans la même expérience, on isole un troisième composé, instable, isomère des précédents (l'analyse le montre). Nous n'avons pu l'identifier, par suite de l'incohérence des résultats spectraux. Le spectre IR est compatible avec une structure monoacétate d'énol de dicétone-1,3 :

$$\nu_{C=O}^{CCI_4} \text{ ester} = 1771\text{ cm}^{-1}, \quad \nu_{C=O}^{CCI_4} \text{ cétone} = 1725\text{ cm}^{-1}, \quad \nu_{C=C}^{CCI_4} = 1668 - 1645\text{ cm}^{-1} \text{ (complexe)}$$

En RMN, par contre, un seul signal, à $7,75\tau$ (CDCl_3), est attribuable à un méthyle. Ce méthyle appartient à un groupe acétoxy puisque le signal disparaît dans le spectre du produit de condensation de VI ($n = 3$, $R = CH_3$) et du chlorure d'acétyle- d_3 ; au contraire, dans le spectre du produit d'acylation de VI- d_3 ($n = 3$, $R = CD_3$) par le chlorure d'acétyle, le signal à $7,75\tau$ est conservé.

L'acylation de la β -énaminocétone VI ($n = 3$, $R = CH_3$) par le chlorure de benzoyle, suit un cours parallèle à l'acétylation.

La chromatographie préparative sur couche mince permet de séparer deux benzoates d'énols de l'acétyl-2-cyclopentanone : 1 et 2 ($Rf_1 > Rf_2$). Ici aussi, les spectres IR montrent la structure exoénol XII des benzoates 1 et 2 :

$$\nu_{C=O}^{CCI_4} \text{ ester} = 1740 \text{ et } 1744 \text{ cm}^{-1}, \quad \nu_{C=O}^{CCI_4} \text{ cétone} = 1730 \text{ et } 1728 \text{ cm}^{-1}.$$

Les méthyles de 1 et 2 résonnent, en RMN, respectivement à 7,54 et 7,67 τ ($CDCl_3$) et paraissent plus intenses que les pics méthylènes voisins. Cette attribution est confirmée par le fait que seuls disparaissent ces pics méthyles dans les spectres RMN des produits 1- d_3 et 2- d_3 obtenus par acylation de VI- d_3 ($n = 3$, $R = CD_3$) par le chlorure de benzoyle.

Pour la même raison que précédemment, le méthyle le plus déblindé appartient à l'isomère trans et le plus blindé à l'isomère cis : Ainsi, l'isomère trans est 1, l'isomère cis : 2.

2 - Série de la benzoyl-2-cyclopentanone

La β -énaminocétone correspondante : morpholino-1-benzoyl-2-cyclopentène n'a pu être isolée par distillation : la majorité du produit se polymérise. Nous l'avons préparée et mise en réaction, sans l'isoler.

Les acylations de cette β -énaminocétone par le chlorure d'acétyle ou le chlorure de benzoyle aboutissent respectivement à un acétate d'énol et un benzoate d'énol de la benzoyl-2-cyclopentanone (cf. Tableau XIV).

Les spectres IR permettent de caractériser et de préciser l'isomérisie des esters d'énols obtenus :

$$\text{- Acétate : } \nu_{C=O}^{CCI_4} \text{ ester} = 1769 \text{ cm}^{-1} \quad \text{et} \quad \nu_{C=O}^{CCI_4} \text{ cétone} = 1725 \text{ cm}^{-1}.$$

$$\text{- Benzoate : } \nu_{C=O}^{CCI_4} \text{ ester} = 1739 \text{ cm}^{-1} \quad \text{et} \quad \nu_{C=O}^{CCI_4} \text{ cétone} = 1729 \text{ cm}^{-1}.$$

: Les absorptions des carbonyles cétoniques prouvent que les deux esters sont les isomères XII normalement attendus.

Le spectre RMN de XII ($n = 3$, $R = \phi$, $R' = CH_3$) montre un seul signal méthyle à 7,80 τ ($CDCl_3$), et un signal phényle assez simple à 2,58 τ . Est-ce compatible avec l'existence d'un seul isomère dans l'échantillon ?

Il est probable que les méthyles des isomères XIIIt et XIIc ($n = 3$, $R = \phi$, $R' = CH_3$) résonnent en RMN à des champs différents. Les modèles montrent, en effet, que l'empêchement stérique à la rotation du phényle est plus important dans l'isomère trans que dans le cis : Dans les deux cas, les blindages du méthyle (très proche du phényle) sont donc distincts. En conséquence, l'échantillon est un corps pur (il a été impossible de mettre en évidence un deuxième composé en chromatographie sur couche mince). En nous appuyant sur des considérations théoriques exposées plus loin (cf. paragraphe IV-6), nous pensons qu'il s'agit de l'isomère cis.

Par analogie, ces conclusions sont également valables, dans le cas du benzoate d'exoénol de la benzoyl-2-cyclopentanone.

3 - Série de l'acétyl-2-cyclohexanone

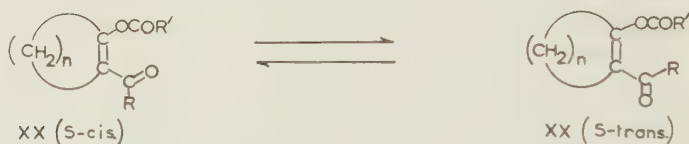
L'acylation du morpholino-1-acétyl-2-cyclohexène donne un monoacétate d'énol de l'acétyl-2-cyclohexanone séparé par distillation et purifié par chromatographie (cf. Tableau XIV).

Dans la série des acyl-2-cyclohexanones, les méthodes spectrales sont incapables de différencier nettement les esters d'énols isomères : XII et XX.

Le spectre RMN de l'acétate d'énol précédent est simple. Deux pics méthyles sont présents à 7,73 et 7,79 τ (CDCl₃) ainsi que deux multiplets complexes dus aux groupes méthylènes cycliques en α d'une double liaison (7,67 τ) et en β (8,33 τ). Ce spectre indique la présence d'un seul isomère dans l'échantillon et confirme le résultat de l'analyse par chromatographie sur couche mince : observation d'une seule tache.

L'attribution des signaux méthyles, en RMN, résulte de la deutération du méthyle de l'acétoxy dans l'acétate d'énol, par acylation du morpholino-1-acétyl-2-cyclohexène à l'aide de chlorure d'acétyle-d₃ : Dans le spectre RMN, le signal à 7,79 τ disparaît. Il est normal de trouver le méthyle de l'acétoxy aux champs forts car, quelle que soit l'isomérisation (XII ou XX), l'autre méthyle, situé dans le plan de conjugaison, est déblindé à la fois par le carbonyle et la double liaison C = C.

L'absorption IR du carbonyle cétonique de l'acétate précédent : $\nu_{\text{C=O}} = 1697$ et 1674 cm^{-1} est attribuable aussi bien à un carbonyle cyclohexanique conjugué (isomère XII) qu'à un carbonyle acyclique conjugué (isomère XX) (102). La double absorption du carbonyle cétonique ne peut être celle de l'isomère XII sous ses deux formes cis et trans, car le spectre RMN indiquerait la présence de ces deux isomères géométriques. Au contraire, les deux conformères s-cis et s-trans de l'isomère XX donnent, à priori, des absorptions carbonyles-cétoniques distinctes en IR, mais des signaux RMN confondus par suite de l'interconversion rapide entre les deux formes (spectra averaging) (178) :



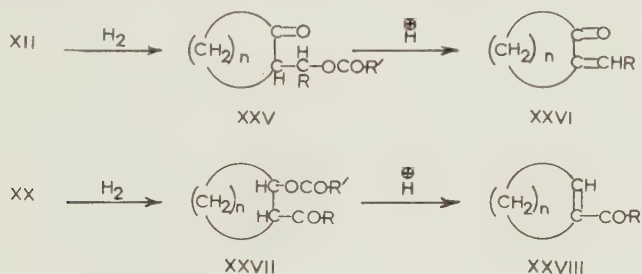
Suggéré par le spectre IR, l'attribution de la structure XX, à l'acétate d'énol de l'acétyl-2-cyclohexanone, résulte de l'action de la dinitro-2,4-phénylhydrazine. Dans les conditions de SHINE (22) ou en solution : éthanol-acide acétique, on isole une dinitro-2,4-phénylhydrazone (F = 147°C) de l'acétate d'énol. Cette hydrazone est un corps pur car son spectre RMN montre la présence de deux pics méthyles seulement, à 7,81 et 7,87 τ (CDCl₃) ; l'absorption UV ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 372 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 26100$) traduit la conjugaison du carbonyle avec une double liaison.

Dans l'éthanol-acide chlorhydrique et à froid, une dinitro-2,4-phénylhydrazone isomère : F = 143°C est obtenue. Les spectres : RMN (deux pics méthyles à 7,85 et 7,97 τ , dans le deutérochloroforme) et UV ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 365 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 23000$) contribuent à différencier l'hydrazone : F = 143°C de l'hydrazone F = 147°C.

Les cyclisations des deux hydrazones, dans l'éthanol faiblement chlorhydrique, donnent, dans chaque cas, uniquement le (dinitro-2,4-phényl)-1-méthyl-3-tétraméthylène-4,5-pyrazole : XXIV (n = 4, R = CH₃) précédemment identifié sans ambiguïté (cf. Chapitre I). L'acétate d'énol a donc la structure XX (n = 4, R = R' = CH₃) et non XII comme le soutiennent EISTERT et WESSENDORF (66). Quant aux deux dinitro-2,4-phénylhydrazones, il s'agit vraisemblablement de deux formes syn-anti, eu égard aux différences spectrales.

D'autres méthodes chimiques ont été mises en oeuvre pour confirmer la structure ester d'énol cyclique de l'acétate, mais leurs résultats sont négatifs.

En premier lieu, l'hydrogénation catalytique des doubles liaisons énoïques (différentes dans XII et XX) est d'autant plus sûre que les composés intermédiaires (instables) : XXV et XXVII sont isolés et caractérisés :



L'hydrogénation de l'acétate d'énol précédent, en présence de nickel RANEY, à 50°C et sous une pression de 20 kg/cm², conduit à deux cétones :

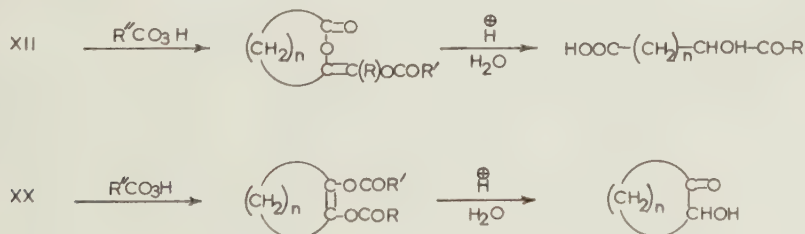
- L'acétyl-1-cyclohexène.
- L'éthyl-2-cyclohexanone issue de l'éthylidène-2-cyclohexanone.

Si on emploie le palladium à 20°C, sous 10 kg/cm² de pression, on obtient également deux cétones :

- L'acétyl-cyclohexane : cette cétone résulte de l'hydrogénation de l'acétyl-1-cyclohexène.
- L'éthylidène-2-cyclohexanone.

Dans les deux cas, il y a donc ambiguïté. Nous pensons que l'hydrolyse de l'ester survient avant hydrogénation ; la dicétone-1,3 est ensuite hydrogénée : WALKER (180) obtient ainsi l'éthyl-2-cyclohexanone par hydrogénation de l'acétyl-2-cyclohexanone en présence de palladium.

BÖSEKEN et KREMER (181) ont montré que la réaction de BAEYER-VILLIGER s'applique aux cétones αβ-éthyléniques et conduit à un ester d'énol. Cela nous a suggéré une méthode possible de caractérisation des esters d'énols isomères :



Ici également, il faut éviter l'hydrolyse de l'ester avant réaction.

Nous avons d'abord utilisé l'acide peracétique : Le seul composé obtenu est l'acide adipique. Nous pensons que l'acidité du milieu est suffisante pour hydrolyser l'ester ; l'eau oxygénée restante oxyde alors la molécule d'acétyl-2-cyclohexanone, dans une réaction analogue à celle décrite par ZAVIALOV, VINOGRADOVA et KONDRATIEVA (182).

L'emploi de l'acide p-nitroperbenzoïque évite la présence d'eau oxygénée. Malheureusement, cet acide ne donne pas la réaction de BAEYER-VILLIGER ici. Le seul composé isolé est, pensons-nous, l'époxyde de l'acétate d'énol sur la double liaison énoïque.

En conclusion, malgré l'échec de ces tentatives, les preuves avancées auparavant (cyclisation de dinitro-2,4-phénylhydrazones) sont suffisantes pour promouvoir la structure ester d'énol cyclique de l'acétate d'énol isolé par acétylation du morpholino-1-acétyl-2-cyclohexène ; en conséquence, l'ester XII ($n = 4$, $R = R' = \text{CH}_3$) se réarrange en XX ($n = 4$, $R = R' = \text{CH}_3$).

L'acylation du morpholino-1-acétyl-2-cyclohexène par le chlorure de benzoyle est entièrement comparable à l'acétylation.

Un seul composé est obtenu : c'est un benzoate d'énol de l'acétyl-2-cyclohexanone. Il donne, en milieu éthanol-acide chlorhydrique et à froid, une dinitro-2,4-phénylhydrazone ($\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 372 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 21900$) : On a vérifié qu'il n'existe qu'une seule hydrazone, en analysant les produits par chromatographie sur couche mince. La cyclisation de cette hydrazone conduit seulement au (dinitro-2,4-phényl)-1-méthyl-3-tétraméthylène-4,5-pyrazole XXIV ($n = 4$, $R = \text{CH}_3$). Le benzoate d'énol a donc la structure : XX ($n = 4$, $R = \text{CH}_3$, $R' = \phi$); XII ($n = 4$, $R = \text{CH}_3$, $R' = \phi$, se réarrange ici également.

Le spectre de RMN ne comprend qu'un seul pic méthyle à $7,73\tau$ (CDCl_3) = l'échantillon est ainsi un corps pur. Le spectre IR montre, à côté d'une bande d'absorption du carbonyle-ester à 1740 cm^{-1} (CCl_4), deux bandes d'absorption de carbonyles-cétoniques à 1696 et 1672 cm^{-1} : Ces deux dernières bandes appartiennent vraisemblablement aux conformères : XX s-cis et s-trans ($n = 4$, $R = \text{CH}_3$, $R' = \phi$).

4 - Série de la benzoyl-2-cyclohexanone

Les acylations du morpholino-1-benzoyl-2-cyclohexène (non isolé) par le chlorure de benzoyle et le chlorure d'acétyle, conduisent respectivement à un monobenzoate d'énol ($F = 42 - 43^\circ\text{C}$) et un monoacétate d'énol de la benzoyl-2-cyclohexanone.

BAUER (183) a déjà préparé le même benzoate d'énol de la benzoyl-2-cyclohexanone ($F = 46^\circ\text{C}$), obtenu par condensation du sel de sodium de la cyclohexanone et du chlorure de benzoyle. Il assigne la structure XX ($n = 4$, $R = R' = \phi$) à cet ester sans toutefois apporter de preuve.

En réalité, le benzoate et aussi l'acétate sont des esters d'exoénols : nous l'avons démontré par hydrogénation catalytique. Ainsi, de l'hydrogénation du benzoate d'énol, en présence de palladium à 20°C et sous une pression de 10 kg/cm^2 , résulte un seul produit, isolé par chromatographie préparative sur couche mince. Ce produit est instable et, dans son spectre IR, apparaissent des bandes caractéristiques de la benzyldène-2-cyclohexanone (par exemple : $\nu_{\text{C}=\text{O}}^{\text{CCl}_4} = 1690 \text{ cm}^{-1}$), à côté de bandes intenses à 1728 , 1255 , 1172 , 1120 et 1090 cm^{-1} . Nous avons attribué ces dernières bandes au produit d'hydrogénation intermédiaire (XXV ou XXVII : $n = 4$, $R = R' = \phi$). L'action de la dinitro-2,4-phénylhydrazine, en milieu acide, donne uniquement l'hydrazone de la benzyldène-2-cyclohexanone : Ainsi, le benzoate d'énol a la structure XII ($n = 4$, $R = R' = \phi$).

Dans les mêmes conditions, le produit intermédiaire de l'hydrogénation de l'acétate d'énol est trop instable ; on n'isole que la benzyldène-2-cyclo-

hexanone. Ainsi, l'acétate a aussi la structure ester d'exoénol : XII ($n = 4$, $R = \phi$, $R' = CH_3$).

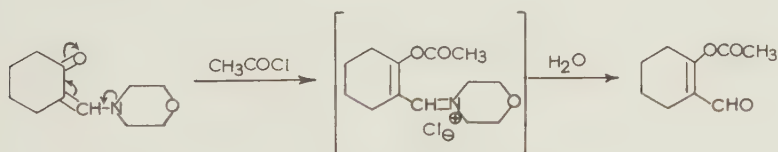
Aucune corrélation définitive, entre la structure des deux esters précédents et les produits de condensation avec la dinitro-2,4-phénylhydrazine, n'est possible. La dinitro-2,4-phénylhydrazone du benzoate d'énol : XXI ($n = 4$, $R = R' = \phi$) a été isolée, mais nous n'avons pu la cycliser en pyrazole. Au contraire, à partir de l'acétate d'énol, l'hydrazone n'est pas isolable : c'est le (dinitro-2,4-phényl)-1-tétraméthylène-3,4-phényl-5-pyrazole (XXII : $n = 4$, $R = \phi$) que l'on obtient.

L'étude spectrale des esters apporte peu de renseignements sur leurs structures. Le spectre RMN de l'acétate d'énol comprend un seul signal méthyle à $8,44\tau$ ($CDCl_3$) : Un tel blindage est dû à la proximité du phényle en trans dont la rotation est vraisemblablement gênée. Bien qu'il soit impossible, sur la base de l'UV ou l'IR, de préciser l'isométrie géométrique des deux esters, nous pensons qu'il s'agit des isomères cis (cf. paragraphe IV-6).

5 - Série des formyl-2-cyclanones

Les acétates d'énols isolés, après acylation des morpholinométhylène-2-cyclopentanone et -cycloheptanone (cf. Tableau XIV) ont les structures : esters d'exoénols XII ($n = 3$ ou 5 , $R = H$, $R' = CH_3$) non attendues, et sont identiques à des échantillons authentiques. Nous pensons que la réaction de HÜNIG est défavorisée dans ces deux cas : la réaction concurrente d'hydrolyse des β -énaminocétones l'emporte ; l'acétylation des formyl-2-cyclanones libérées conduit alors aux acétates d'exoénols (cf. Chapitre I).

Au contraire, l'acétylation de la morpholinométhylène-2-cyclohexanone donne, normalement, l'ester d'énol cyclique de la formyl-2-cyclohexanone : XX ($n = 4$, $R = H$, $R' = CH_3$) :



En effet, l'acétate d'énol se condense avec la dinitro-2,4-phénylhydrazine dans les conditions de SHINE : l'hydrazone obtenue a la structure XXIII ($n = 4$, $R = H$, $R' = CH_3$) puisqu'elle se cyclise facilement en (dinitro-2,4-phényl)-1-tétraméthylène-4,5-pyrazole. Les caractéristiques physiques de l'acétate d'énol sont, d'autre part, entièrement différentes de celles de l'isomère ester d'exoénol XII ($n = 4$, $R = H$, $R' = CH_3$) préparé par acylation directe de la formyl-2-cyclohexanone. En particulier, les spectres IR sont chacun compatibles avec les structures proposées :

- Acétate d'exoénol : $\nu_{C=O}^{CCl_4} \text{ ester} = 1781 \text{ cm}^{-1}$ et $\nu_{C=O}^{CCl_4} \text{ cétone} = 1697 \text{ cm}^{-1}$.
- Acétate d'énol cyclique : $\nu_{C=O}^{CCl_4} \text{ ester} = 1765 \text{ cm}^{-1}$ et $\nu_{C=O}^{CCl_4} \text{ aldehyde} = 1679 \text{ cm}^{-1}$.

6 - Justification des structures assignées aux esters précédents

Deux conclusions principales peuvent être tirées des déterminations de structures précédentes :

1/ Excepté en série de l'acétyl-2-cyclohexanone, tous les esters décrits ont la structure XII : ester d'exoénol.

En série de l'acétyl-2-cyclopentanone, se forment les deux esters isomères géométriques : XIIc et XII t ; par contre, dans les autres séries, on n'isole qu'un seul isomère géométrique.

2/ Les esters de l'acétyl-2-cyclohexanone subissent un réarrangement et passent de la structure XII à la structure XX.

Parmi les deux configurations possibles : cis et trans, de la forme mésomère intermédiaire d'un morpholino-1-acyl-2-cyclène, la forme cis XXIXc est favorisée pour deux raisons :

1/ L'interaction électrostatique entre l'azote immonium et l'oxygène anionique et par suite la stabilisation de la molécule, sont maxima dans l'isomère cis.

2/ En outre, les modèles montrent l'encombrement plus important dans la forme trans (entre R = CH₃ ou ϕ , et un méthylène en α de l'azote du cycle morpholine) par rapport à la forme cis :



Rappelons, d'autre part, que les doubles liaisons exocycliques en 1-2 ont tendance à se rapprocher lorsque grandit le cycle (cf. paragraphe : III-2). Inversement, dans la forme limite XXIX du morpholino-1-acétyl-2-cyclopentène, l'écartement est suffisant pour permettre l'existence des deux isomères géométriques XXIXc et XXIXt et, en conséquence, des esters d'exoénols isomères cis et trans. Si l'encombrement du groupe R augmente (morpholino-1-benzoyl-2-cyclopentène) ou si le cycle grandit, la seule forme limite permise est XXIXc : par acylation, on n'obtient que l'ester cis.

HÜNIG et LÜCKE (161) considèrent comme vraisemblable l'éventualité d'un réarrangement des esters d'exoénols d'acyl-2-cyclohexanones en esters d'énols cycliques. Leur conviction repose sur la différence constatée entre les spectres UV de ces esters et ceux d'esters d'exoénols de structures fixées, préparés par condensation d'une énamine et de dichlorures de diacides. Cette relation n'est pas générale (cf. Spectres UV des esters d'énols d'acyl-2-cyclanones) et la seule preuve du réarrangement est la cyclisation des dinitro-2,4-phénylhydrazones de ces esters en pyrazoles N-substitués et caractérisés (voir : paragraphe IV-3).

Le passage de la structure : ester d'exoénol à la structure ester d'énol cyclique est, globalement, une transacylation en β : il s'agit d'une O-acylation du carbonyle cyclique, induite par le carbone positif du groupe acétoxy :

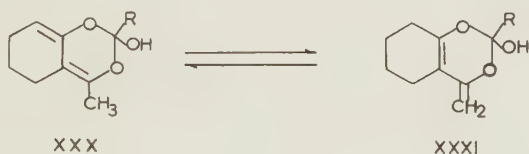


Bien qu'il n'ait pas été possible de le prouver, nous pensons que le réarrangement est intramoléculaire ; s'il était intermoléculaire, parmi les produits réactionnels se trouverait le diester d'énol de l'acétyl-2-cyclohexanone, ce qui n'a jamais été le cas. Une conséquence de l'intramolécularité du réarrangement est que, pour des raisons stériques, seul l'ester isomère *cis* : XIIc peut se transposer.

La règle de BROWN, BREWSTER et SHECHTER (100) justifie le réarrangement. En effet, la situation intracyclique de la double liaison est favorisée dans le cycle à 6 éléments ; c'est l'inverse dans un cycle à 5 éléments, ce qui explique l'absence de transposition en série des acyl-2-cyclopentanones. Il semble également que l'effet inductif du radical R de XIIc a une importante influence puisque le réarrangement des esters d'énol XII de la benzoyl-2-cyclohexanone ne se produit pas.

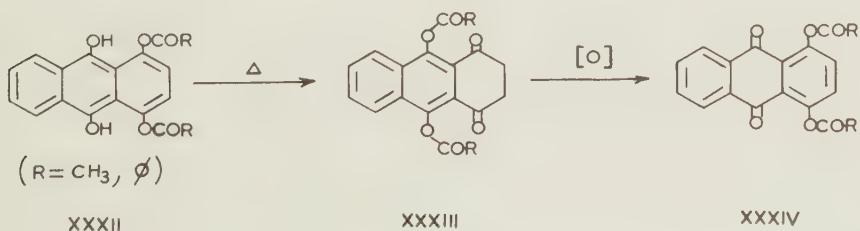
Deux hypothèses, concernant le mécanisme du réarrangement, sont possibles :

- S'il s'agit d'un équilibre tautomère, un intermédiaire du type ortho-ester-cyclique : XXX ou XXXI doit être introduit :



- L'éventualité d'une transposition thermique est plus vraisemblable. HAUSER et ses collaborateurs (184) décrivent une isomérisation d'ester d'énol en dicétone-1,3 par réarrangement intramoléculaire à 500°C. Par analogie, à partir des monoesters d'acétyl-2-cyclohexanone, un complexe intermédiaire à 6 centres peut prendre naissance, favorisé par les conditions stériques, l'effet mésomère normal de la molécule et la facilité relative des O-acylations.

Si les α -transacylations connues sont assez nombreuses [à partir d'un monoester de diol-1,2 ou dérivés (185), ou d'un époxyde d'acétate d'énol (186 à 193), ou d'un acétoxy-2-aldéhyde (194)], la seule transacylation en β que nous ayons trouvée dans la littérature (195) est, en série de la quinizarine, le passage :





PARTIE EXPÉRIMENTALE

GÉNÉRALITÉS

Les points de fusion, non corrigés, ont été déterminés en capillaire, à l'aide de l'appareil du Dr. TOTTOLI.

Les spectres IR ont été enregistrés sur spectrophotomètre PERKIN-ELMER-221 ; en l'absence d'indication, le tétrachlorure de carbone est le solvant utilisé.

Les spectres UV ont été enregistrés sur spectrophotomètre PERKIN-ELMER-137 ; en l'absence d'indication, l'alcool-95 est le solvant utilisé (concentrations : $\simeq 10$ mg/l).

Les spectres RMN ont été déterminés au moyen d'un appareil VARIAN-4311 fonctionnant sous 56,4 Mc/s, ou d'un appareil VARIAN-A60 opérant à une fréquence de 60 Mc/s. En l'absence d'indication, le deutérochloroforme est le solvant utilisé. Les résultats sont exprimés au moyen du coefficient τ de TIERS, à $\pm 0,02$.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été effectuées sur support de silice G : Merck ; l'épaisseur de la couche est 0,25 mm (CCM analytique) ou 1 mm (CCM préparative) ; la révélation des chromatogrammes a été effectuée par contact avec la vapeur d'iode ou à l'aide d'une lampe UV.

Enfin, nous utiliserons les abréviations suivantes :

DNP : dinitro-2,4-phénylhydrazone DNPPH: (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazoline-2
DNPH: dinitro-2,4-phénylhydrazine DNPP : (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazole.
FDNB: fluoro-1-dinitro-2,4-benzène

CHAPITRE I (*)

1 - Procédés généraux d'obtention des DNP :

A - Selon SHINE (22) : 1 g de DNPH, dissous dans 20 ml de diglyme (diméthyléther du diéthylèneglycol), est ajouté à froid, à 1,2 équivalent de produit carbonylé dissous dans le minimum de solvant, ainsi que

(*) Les chiffres romains, désignant les composés, sont les mêmes que dans le chapitre correspondant de la partie théorique.

3 ml d'acide acétique. On laisse 2 h. à température ambiante et 24 h. à la glacière. Si rien ne précipite, on ajoute de l'eau en refroidissant, jusqu'à précipitation.

B - La DNPH est dissoute dans l'éthanol additionné d'une quantité suffisante de HCl concentré ; d'autre part, 1,2 équivalent de produit carbonylé est dissous dans le minimum d'éthanol. Les 2 solutions, refroidies à -10° , sont mélangées : il est essentiel de précipiter la DNP rapidement, filter et laver à l'eau.

C - 1 g de DNPH, dissous dans 300 ml d'éthanol, est ajouté à 1,2 équivalent de produit carbonylé et 4 ml d'acide acétique. Après 48 h. à température ambiante, on concentre prudemment jusqu'à précipitation.

● Cyclisation des DNP d'acyl-2-cyclanones ou monodérivés énoles : 1 goutte de HCl concentré est ajoutée à une solution de 0,2 g de DNP dans 20 ml d'éthanol. Reflux : 15 à 30'. On évapore à sec, reprend avec le chloroforme et lave la solution à l'eau. On sèche, concentre et ajoute du méthanol jusqu'à précipitation du DNPP. Dans chaque cas, l'homogénéité du pyrazole est vérifiée par CCM (solvant : 50 % éther de pétrole-50 % éther).

2 - Action de la DNPH sur les formyl-2-cyclanones ou dérivés.

En utilisant le mode opératoire A, on obtient :

- A partir de la formyl-2-cyclopentanone, la DNP : Va :

F = 120-122 (éthanol)	Analyse : $C_{12}H_{12}O_5N_4$	Calc. % N 19,17
UV : $\lambda_{max} = 364 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 18\,600$		Tr. % N 19,09

. Cyclisation en DNPP : VIa : F = 166 (éthanol) : Epreuve du mélange avec un échantillon préparé par BARDOU (11) :

Analyse : $C_{12}H_{10}O_4N_4$	Calc. % N 20,43
	Tr. % N 20,17

- A partir de la formyl-2-cycloheptanone, la DNP : Vc :

F = 125-126 (benzène)	Analyse : $C_{14}H_{16}O_5N_4$	Calc. % N 17,49
UV : $\lambda_{max} = 360 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 20\,900$.		Tr. % N 17,73

. Cyclisation en DNPP : VIc : F = 102 (éthanol) : Epreuve du mélange avec un échantillon préparé par BARDOU (11) :

Analyse : $C_{14}H_{14}O_4N_4$	Calc. % N 18,54
	Tr. % N 18,34

. Une DNP isomère n'a pu être cyclisée en DNPP :

F = 186-187 (benzène)	% N Tr. = 17,25	UV : $\lambda_{max} = 355 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 23\,400$
-----------------------	-----------------	--

- A partir du formyl-3-camphre, la DNP : VIII : F = 171 (Acétate d'éthyle).

UV : $\lambda_{max}^{CHCl_3} = 358 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 21\,900$	Analyse : $C_{17}H_{19}O_5N_4$	Cal. % N 15,55
IR : $\nu = 3\,304-3\,102-1\,751 \text{ cm}^{-1}$		Tr. % N 15,83

. Cyclisation : Une solution de 0,5 g de VIII dans 50 ml d'acide acétique et 1 ml de BrH concentré, après 1 h. de reflux et évaporation, donne le bromhydrate IX : F = 264 (Acide acétique) (Test de BEILSTEIN positif) :

IR : $\nu_{KBr} = 2\,475-1\,609-1\,545 \text{ cm}^{-1}$	Analyse : $C_{17}H_{19}O_4N_4Br$	Calc. % C 48,24 H 4,54
		Tr. % C 48,09 H 4,70

. IX est hydrolysé en camphyl-pyrazole X après 5' d'ébullition dans l'eau ou l'éthanol :

F = 171 (Méthanol). Analyse : $C_{17}H_{18}O_4N_4$ Calc. % C 59,64 H 5,30
UV : $\lambda_{\max} = 294,5 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 6600$ Tr. % C 59,77 H 5,43
IR : $\nu_{\text{KBr}} = 1609-1551 \text{ cm}^{-1}$ RMN : $\tau_{\text{CH}_3} = 8,87-9,06-9,15$, $\tau_{\text{H}-3} = 2,60$

En utilisant le mode opératoire de BARDOU (11), nous avons préparé les monoesters d'exoénols suivants (Action d'un chlorure d'acide sur une formyl-2-cyclanone en présence de pyridine) :

- A partir de la formyl-2-cycloheptanone : $\longrightarrow$ IIc (R = CH_3) (Rt = 60 %)

F = 49-50 (éther de pétrole). Analyse : $C_{10}H_{14}O_3$ Calc. % C 65,91 H 7,74
UV : $\lambda_{\max} = 251,5 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 12300$ Tr. % C 65,98 H 7,59
IR : $\nu = 1782-1696-1621 \text{ cm}^{-1}$

- A partir de la formyl-2-cycloheptanone : $\longrightarrow$ IIc (R = $\emptyset$) : (Rt = 47 %)

F = 106 (Ether de pétrole). Analyse : $C_{15}H_{16}O_3$ Calc. % C 73,75 H 6,60
IR : $\nu = 1755-1695-1620 \text{ cm}^{-1}$. Tr. % C 73,78 H 6,69
UV : $\lambda_{\max} = 242$ et $263 \text{ m}\mu$, $\epsilon = \text{Resp. } 13200 \text{ et } 19500$.

- A partir du formyl-3-camphre : $\longrightarrow$ XI : F = 63 (Ligroïne) [Litt. F = 63-64 (202)]

Rt. = 55 % Analyse : $C_{13}H_{18}O_3$ Calc. % C 70,23 H 8,16
UV : $\lambda_{\max} = 249 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 14100$ Tr. % C 69,95 H 8,10
IR : $\nu = 1782-1742-1674 \text{ cm}^{-1}$ RMN : $\tau_{\text{CH}_3} = 7,78$ $\tau_{\text{H vinyl.}} = 1,99$

. Les esters précédents donnent une DNP (mode opératoire : A) sauf XI (Il se décompose si on utilise le mode opératoire : B) :

*DNP de IIc (R = CH_3) :

F = 146 (Ethanol). Analyse : $C_{16}H_{18}O_6N_4$ Calc. % N 15,46
UV : $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3} = 376 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 10700$ Tr. % N 15,64

. Cyclisation en DNPP : IVc : F = 142-143 (Ethanol) : Epreuve du mélange .

*DNP de IIc (R = $\emptyset$) :

F = 155-156 (Ethanol). Analyse : $C_{21}H_{20}O_6N_4$ Calc. % N 13,20
UV : $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3} = 376 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 19500$ Tr. % N 13,36

. Cyclisation en VIc, après 8 h. de reflux :

F = 102-103 (Ethanol). Analyse : $C_{14}H_{14}O_4N_4$ Calc. % N 18,54
Tr. % N 18,37

3 - Acétyl-1-époxy-1,2-cyclohexane : DNP - Essais de cyclisation :

- L'acétyl-1-époxy-1,2-cyclohexane est obtenu selon MEINWALD, EMERMAN (203) : Liquide incolore : Eb. 18 = 90-94, Rt. = 42 %.

- La DNP (Mode opératoire A) précipite à la glacière : Rt. = 48 %.

F = 157 (Acétone) Analyse : $C_{14}H_{16}O_5N_4$ Calc. % N 17,49
UV : $\lambda_{\max}^{\text{CHCl}_3} = 365 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 23400$. Tr. % N 17,23
RMN : $\tau_{\text{CH}_3} = 8,74$ (Benzène).

- Essais de cyclisation de la DNP (Pour le mode opératoire : cf. Part. exp. I-1) :

a) 1 h. de reflux dans 40 ml de benzène et 5 gouttes de HCl concentré.

Il précipite le produit d'ouverture de l'époxyde par HCl : F = 138 (Ether)

Test de BEILSTEIN positif. Analyse : $C_{14}H_{17}O_5N_4Cl$ Calc. % C 47,13 H 4,80 N 15,70
UV : $\lambda_{max} = 367 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 20400$ Tr. % C 47,12 H 5,16 N 15,61

b) Idem a) mais en présence de SO_4H_2 : On obtient la DNP de l'acétyl-1-cyclohexène :

F = 196-197 (Ethanol) Analyse : $C_{14}H_{16}O_4N_4$ Calc. % N 18,41
(Epreuve du mélange) Tr. % N 18,17

c) Idem a) mais dans l'éthanol au lieu du benzène. Il précipite le produit d'ouverture de l'époxyde par l'éthanol :

F = 147 (Ethanol) Analyse : $C_{16}H_{22}O_6N_4$ Calc. % N 15,29
UV : $\lambda_{max} = 361 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 22400$ Tr. % N 15,27

d) Dans l'acide acétique pur : $\longrightarrow$ Produit d'ouverture de l'époxyde par l'acide :

F = 177-178 (Méthanol) Analyse : $C_{16}H_{20}O_7N_4$ Calc. % N 14,73
[Litt. F = 179,5-180,5 (29)] Tr. % N 14,69

4 - β -Chlorovinylcétones :

a) Chloro-1-acétyl-2-cyclènes : XIII-XIV :

Préparés, selon KOCHETKOV et coll. (34), en condensant le chlorure d'acétyle et la cyclanone en présence de chlorure d'aluminium. Purification par distillation :

- Chloro-1-acétyl-2-cyclopentène : Eb25 = 102, Rt. = 20 % (Produit instable)

UV : $\lambda_{max} = 251 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 10700$ Analyse : C_7H_9OCl Calc. % C 58,14 H 6,27
RMN : $\tau_{CH_3} = 7,50-7,75$, $\tau_H \text{ vinyl.} = 4,08$ (triplet). Tr. % C 58,05 H 6,34
{ DNP : F = 172 (Ethanol + Acétate d'éthyle) [Litt. F = 174-175 (32)]
{ UV : $\lambda_{max} = 377 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 26900$ Analyse : $C_{13}H_{13}O_4N_4Cl$ Calc. % N 17,25
Tr. % N 17,55

- Chloro-1-acétyl-2-cyclohexène : Eb5 = 85° Rt. = 62 %

RMN : { $\tau_{CH_3} = 7,76$ Analyse : $C_8H_{11}OCl$ Calc. % C 60,58 H 6,99
{ $\tau_H \text{ vinyl.} = 6,62$ (triplet) Tr. % C 60,44 H 6,91
{ DNP : F = 131-132 (Ethanol) [Litt. F = 128-129 (31)]
{ UV : $\lambda_{max} = 362 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 21900$

- Chloro-1-acétyl-2-cycloheptène : Eb13 = 127° Rdt. = 32 %

UV : $\lambda_{max} = 260 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 3640$. Analyse : $C_9H_{13}OCl$ Calc. % C 62,58 H 7,58
RMN : $\tau_{CH_3} = 7,62-7,73$, $\tau_H \text{ vinyl.} = 6,50$ (triplet). Tr. % C 62,13 H 7,53
DNP : F = 100-101 (Méthanol) et UV : $\lambda_{max} = 362 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 22900$

b) (Chloro-1'-éthylidène)-2-cyclohexanone : XVIII b :

Une solution de 13 g de chlorure de trichloracétyle (fraîchement redistillé) dans 80 ml de CCl_4 anhydre, est ajoutée, goutte à goutte, à une solution de 15 g de morpholino-1-acétyl-2-cyclohexène dans 400 ml de CCl_4 maintenue à 5° C. Un précipité blanc apparaît et se redissout après 12 h. d'agi-

tation à température ambiante. On porte 2 h. à reflux. Après refroidissement, on hydrolyse par 100 ml d'eau, et une solution saturée en CO_2HNa est ajoutée, avec agitation, de telle manière que le pH de la couche aqueuse soit entre 6 et 7 ; l'agitation dure 1 h. 30. La couche organique est séparée, séchée ; le solvant est évaporé : par addition d'éther, des goudrons précipitent que l'on filtre. On chasse l'éther et distille. On obtient 2,3 g. de cétone (20 %) : Eb25 = 107 - 115.

- Semicarbazone :

F = 181 (Méthanol) Analyse : $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{ON}_3\text{Cl}$ Calc. % N 19,49
 UV : $\lambda_{\text{max}} = 262 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 8820$ Tr. % N 19,52
 Test de BEILSTEIN positif.

- DNP : F=181° (Ethanol) : Après chromatographie sur alumine, on obtient l'analyse suivante :

$\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{O}_4 \text{ N}_4\text{Cl}$ Calc. % N 16,53
 Tr. % N 17,06

c) Chlorométhylène-3-camphre :

Préparé selon RUPE, ISELIN (43), par action du chlorure de thionyle sur le formyl-3-camphre : Eb. 0,2 = 65 (Rt. = 62 %)

UV : $\lambda_{\text{max}} = 242 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 12600$ Analyse : $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{OCl}$ Calc. % C 66,49 H 7,61
 RMN : τH vinyl. = 3,05 (doublet : $J_{1,4} = 0,8 \text{ cps}$). Tr. % C 66,54 H 7,62

5 - β -Cétoacétals :

:Préparés à partir des β -chlorovinylcétones précédentes en présence d'éthylène-glycol et de potasse, selon KOCHETKOV et ses collaborateurs (34). Les β -cétoacétals, liquides, sont purifiés par distillation. C'est aussi par distillation qu'on sépare, à partir du chlorométhylène-3-camphre, l'éther d'énol et l'acétal exocycliques :

β -Cétoacétals	Points d'Eb.	Analyses			Rts.	Spectres RMN et IR
		Formules	Calc.	Tr.		
XVa	Eb. 1,4 = 84 [Litt. (33) : Eb. 16 = 115-116]	$\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_3$	C % 63,91 H % 8,29	64,16 8,40	54 %	-
XVb	Eb. 7 = 119-121 [Litt. (34) : Eb. 10 = 121-122]	$\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{O}_3$	C % 65,19 H % 8,75	65,45 9,18	60 %	RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,79$ $\tau\text{H}-2 = 7,18$ { (triplet : $J = 7 \text{ cps}$)
XVc	Eb. 25 = 164	$\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_3$	C % 66,64 H % 9,15	66,71 8,99	60 %	-
XIXb	Eb. 19 = 139-145	-	-	-	40 %	RMN : $\tau\text{CH}_3 = 8,60$ $\tau\text{H}-2 = 6,28$
Monoacétal exocyclique du formyl-3-camphre : Ether d'énol exocyclique du formyl-3-camphre :	Eb. 1 = 115-120	$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$	C % 69,61 H % 8,99	69,42 9,04	36 %	IR : $\nu\text{C} = \text{O} : 1746 \text{ cm}^{-1}$
	Eb. 0,4 = 143-145	$\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{O}_3$	C % 69,61 H % 8,99	69,44 9,08	34 %	RMN : τH vinyl = 2,87 IR : $\nu\text{OH} = 3675 \text{ cm}^{-1}$ 3612 cm^{-1} 3435 cm^{-1} $\nu\text{C} = \text{O} : 1728 \text{ à } 1715$ $\nu\text{C} = \text{C} : 1660 \text{ à } 1643$

- Ouverture alcaline de l'acétyl-2-cyclohexanone :

Le mode opératoire est exactement le même que celui de l'acétalisation des β -chlorovinylcétones (34) : on remplace quantitativement la β -chlorovinylcétone par l'acétyl-2-cyclohexanone. La phase aqueuse est extraite à l'éther ; on l'acidifie ensuite, extrait à l'éther, sèche et distille 9,5 g. (42 %) d'une huile : Eb 1,5 = 144-145, se solidifiant : F = 29° [Litt. F = 30° (210)] : Il s'agit de l'acide ε -acétylcaproïque caractérisé par la DNP de son éther éthylique :

F = 67° (Ether + éthanol) Analyse : $C_{16}H_{22}O_6N_4$ Calc. % N 15,29
UV : λ_{max} = 364 m μ , ε = 21 400. Tr. % N 15,47

6 - DNP des β -cétoacétals-Cyclisations :

Ces DNP : XVI et XX sont obtenues (exceptée celle de l'acétal du formyl-3-campbre qui ne réagit pas) par la méthode C (Cf. Part. exp. I-1). Les cyclisations suivent également un schéma commun (cf. I-1) et conduisent, dans chaque cas, à un seul pyrazole recristallisé dans le méthanol : On a contrôlé l'homogénéité de ce DNPP par CCM.

β -Cétoacétals	F. des DNP	Analyses des DNP			Spectres UV et RMN des DNP	DNPP de cyclisation	Caractérisation des DNPP : Analyses et spectres UV et RMN
		Formules	Calc.	Tr.			
XVa	128-129 (Méthanol)	$C_{15}H_{18}O_6N_4$	N 15,99	16,09	λ_{max} = 366 ε = 22 900	XVIIa F = 162 [Lit. F = 166 (66)]	{ Calc. % N 19,44 { Tr. % N 19,36 τCH_3 = 7,97 (ϕH) { λ_{max} = 337, ε = 13 200
XVb	120 (Méthanol)	$C_{16}H_{20}O_6N_4$	N 15,38	15,19	λ_{max} = 369 ε = 22 900 τCH_3 = 7,85	XVIIb F = 121 [Lit. F = 183 (66)]	{ Calc. % N 18,54 { Tr. % N 18,28 λ_{max} = 338, ε = 8 500
	165 (Ethanol)	$C_{16}H_{20}O_6N_4$	N 15,38	15,53	λ_{max} = 367 ε = 22 400 τCH_3 = 7,82	XVIIb F = 121-122	
XVc	104-105 (Ethanol)	$C_{17}H_{22}O_6N_4$	N 14,81	15,00	λ_{max} = 367 ε = 22 400	XVIIc F = 133-134	{ Calc. % N 17,71 { Tr. % N 17,79 λ_{max} = 325, ε = 6 450
XIXb	141 (Méthanol)	$C_{16}H_{20}O_6N_4$	C 52,74 H 5,53	52,70 5,73	λ_{max} = 365 ε = 14 600	XXIb F = 180-181 [Lit. F = 121 (66)]	{ Calc. % N 18,54 { Tr. % N 18,39 λ_{max} = 335, ε = 7 100

7 - Cétones $\alpha\beta$ -éthyléniques :

a) Acétyl-1-cyclènes

Préparés selon ROYALS et HENDRY (47) : le cyclène et l'anhydride acétique sont condensés en présence de Cl_4Sn . Les cétones sont purifiées par distillation. Les dernières fractions contiennent des produits chlorés, ce qui diminue les rendements :

- Acétyl-1-cyclopentène : Eb 15 = 73-77 (Rt. = 40 %)

DNP : F = 201-202 (benzène) [Litt. F = 201-202 (46)].

UV : λ_{max} = 385 m μ , ε = 27 600 Analyse : $C_{13}H_{14}O_4N_4$ Calc. % N 19,30
Tr. % N 19,03

- Acétyl-1-cyclohexène : Eb 25 = 81-85 (Rt. = 46 %)

DNP : F = 197-198 (ØH) [Litt. F = 207-208 (46)]

UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ = 385 m μ , ϵ = 26 900 Analyse : C₁₄H₁₆O₄N₄ Calc. % N 18,41
Tr. % N 18,24

- Acétyl-1-cycloheptène : Eb 22 = 102-106 (Rt. = 47 %)

DNP : F = 174-175 (Ethanol) [Lit. F = 178 (208)]

UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ = 387 m μ , ϵ = 26 300 Analyse : C₁₅H₁₈O₄N₄ Calc. % N 17,60
Tr. % N 17,50

Semicarbazone :

F = 203-204 (Méthanol + eau) Analyse : C₁₀H₁₇ON₃ Calc. % N 21,52
UV : λ_{max} = 264 m μ , ϵ = 24 600. Tr. % N 21,36

. Le cyclopentène (Eb = 46-49) est obtenu par hydrogénation du cyclopentadiène (Ni RANEY-110 kg/cm²-20 °C), lui-même issu de la distillation de dicyclopentadiène sur tournure de fer.

Le cycloheptène (Eb = 113-115) est obtenu (Rt. = 85 %) par deshydratation du cycloheptanol par l'acide sulfurique (cf. Org. Synthèses. Vol. I, p, 183) Le cycloheptanol (Eb = 183-184) vient de l'hydrogénation de la cycloheptanone en solution éthanolique (Ni RANEY-120 kg/cm²-20 °C-Rt = 90 %).

b) Ethylidène-2-cyclopentanone :

Préparée selon BIRKOFER, KIM, ENGELS (48) : condensation du morpholino-1-cyclopentène et de l'éthanal (Des essais à partir des morpholino-énamines des : cyclohexanone et cycloheptanone ont échoué) : Eb. 18 = 85-89 [Litt. Eb. 10 = 77-79 (48)] (Rt. = 25 %)

{ DNP : F = 216 (Acétate d'éthyle) Analyse : C₁₃H₁₄O₄N₄ Calc. % N 19,30
{ UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ = 393 m μ , ϵ = 25 200 Tr. % N 19,11

c) Ethylidène-2-cyclohexanone et-cycloheptanone :

Selon DREIDING, NICKEL (49) : Action du bromure de méthyl-magnésium sur les formyl-2-cyclohexanone et-cycloheptanone à -20 °C. Les cétones $\alpha\beta$ -éthyléniques sont purifiées par distillation en présence de sulfate acide de potassium :

- Ethylidène-2-cyclohexanone : Eb. 33 = 105-111 (Rt. = 60 %)

DNP : F = 222 (Acétate d'éthyle) [Litt. F = 228 (179)]

UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ = 388 m μ , ϵ = 24 000 Analyse : C₁₄H₁₆O₄N₄ Calc. % N 18,41
Semicarbazone : F = 202 (Eau + Ethanol) Tr. % N 18,24

- Ethylidène-2-cycloheptanone : Eb_{1,5} = 85-90 (Rt. = 52 %)

{ DNP : F = 177 (Acétate d'éthyle + Ethanol)

{ UV : $\lambda_{\text{max}}^{\text{CHCl}_3}$ = 379 m μ , ϵ = 22 900 Analyse : C₁₅H₁₈O₄N₄ Calc. % N 17,60
Tr. % N 17,44

d) Benzal-2-cyclohexanone :

Selon COLONGE et SIBEUD (204) : Condensation du benzaldéhyde et de la cyclohexanone, en présence de potasse : Eb. 0,5 = 130-140, F = 54° [Litt. F = 54° (204)] (Rt. = 53 %). DNP : F = 184-185 (Acétate d'éthyle).

8 - Pyrazolines bicycliques : XXX et XXXIII :

A une solution de 0,25 mole d'hydrate d'hydrazine dans 75 ml de n-butanol, on ajoute 0,15 mole de cétone $\alpha\beta$ -éthylénique, goutte à goutte, en agitant et refroidissant (bain de glace). On chauffe à reflux : 8 à 10 h. Après refroidissement, la plus grande partie du butanol est distillée. Le résidu est ajouté à 50 ml d'éther ; on lave par 10 ml d'eau saturée en CO_3K_2 . La solution étherée est séchée sur CO_3K_2 et l'éther évaporé. La distillation, sous azote, doit être rapide : Les pyrazolines sont toutes instables mais peuvent être conservées quelques jours à la glacière, sous azote.

Pyrazo- lines	Points d'Eb. et spectres RMN.	Rt. %	Picrolonates			
			F	Formules	N % Calc.	N % Tr.
XXXa	Eb 16 = 99-102 $\tau\text{CH}_3 = 8,11$ (d) J = 1,3 cps	50	223 (dec.) (Ethanol)	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_6$	21,64	21,51
XXXb	Eb 13 = 112-113	66	216 (Ethanol) [Litt. F = 208 -209 (51)]	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_6$	20,89	20,89
XXXc	Eb 1,5 = 89-93 (solide) $\tau\text{CH}_3 = 8,15$ (d) J = 1,5 cps	50	203-204 (Ethanol)	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_6$	20,18	20,34
XXXIIIa (R = CH_3)	Eb 14 = 109-114	62	182 (Ethanol + benzène)	$\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_6$	21,64	21,63
XXXIIIb (R = CH_3)	Eb 17 = 126-131 $\{\tau\text{CH}_3 = 8,73$ (d) J = 6,0 cps $\tau\text{CH}_3 = 8,98$ (d) J = 6,5 cps	72	204 (Ethanol + chloroforme)	$\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{O}_5\text{N}_6$	20,89	20,61
XXXIIIc (R = CH_3)	Eb 0,7 = 102-108	54	202 (Ethanol + chloroforme)	$\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{O}_5\text{N}_6$	20,18	20,47
XXXIIIb (R = $\emptyset$)	Eb 0,5 = 137-142 (solide)	60	-	-	-	-
XXXIIIC (R = H)	Eb 1,5 = 85-87 [Litt. Eb 0,5 = 95-100 (11)]	55	Picrate : F = 135-136 (Ethanol)	$\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_7\text{N}_5$	19,07	19,30

. La pyrazoline XXXIIIC (R = H) a été préparée à partir de l'iodométhylate de la base de MANNICH de la cycloheptanone [cf. (11), avec la modification suivante : Laisser précipiter l'iodométhylate, à la glacière, pendant 48 h.]

9 - Action du FDNB sur les pyrazolines ; passage des (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazolines aux pyrazoles :

Une solution éthanolique, concentrée et chaude, de FDNB est versée dans une solution de 1,2 équivalent de pyrazoline dans le minimum d'éthanol. Le liquide se colore en rouge foncé ; il précipite un solide jaune orangé qui est filtré et recristallisé. Dans le cas de la pyrazoline XXXIIIb (R = $\emptyset$), un reflux de 15' est nécessaire pour précipiter la DNPPH. Les rendements en produits bruts sont compris entre 55 et 70 %. En aucun cas ne précipite la DNP de la cétone $\alpha\beta$ -éthylénique correspondante facile à identifier grâce à sa couleur rouge viv.

Deshydrogénation des DNPPH :

A une solution de 1 g de pyrazoline dans 75 ml de chloroforme, on ajoute une solution chloroformique de 1,2 équivalent de brome. Reflux : 4 h. La solution froide est lavée avec une solution de carbonate de sodium, puis à l'eau. On sèche, chasse le chloroforme : le résidu est cristallisé au contact de quelques gouttes d'eau et recristallisé une ou deux fois dans le méthanol. Chaque (dinitro-2,4-phényl)-1-pyrazole est caractérisé par un point de fusion mélangé avec les échantillons déjà préparés (cf. Part. exp. I-6), et, éventuellement, par analyse. La nature et l'homogénéité de chaque DNPP ont été vérifiées par CCM (comparaison avec les échantillons précédents) : Solvant = Ether de pétrole : 50 % - Ether : 50 %.

DNPPH	F. des DNPPH	Analyses des DNPPH			Spectres des DNPPH		Pyrazoles de deshydrogénation
		Formules	N. % Calc.	N. % Tr.	UV (CHCl ₃)	RMN	
XXXIa	107-108 (Méthanol)	C ₁₃ H ₁₄ O ₄ N ₄	19,30	19,24	398 mμ ε = 23 500	τCH ₃ = 7,97 (d) J = 1 cps	Pas de réaction
XXXIb	179-180 (Éthanol)	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ N ₄	18,41	18,38	387 mμ ε = 12 600	τCH ₃ = 8,01 (d) J = 1,2 cps	XVIIb F = 121-122
XXXIc	138-139 (Méthanol)	C ₁₅ H ₁₈ O ₄ N ₄	17,60	17,62	397 mμ ε = 17 800	τCH ₃ = 8,05 (d) J = 1,5 cps	XVIIc F = 133
XXXIVa R = CH ₃	137-138 (Éthanol)	C ₁₃ H ₁₄ O ₄ N ₄	19,30	19,25	396 mμ ε = 18 600	τCH ₃ = 8,93 (d) J = 6,5 cps et 8,43 (d) J = 6 cps	(1)XXIa F = 192 [Lit. F = 148 (66)]
XXXIVb R = CH ₃	113-114 (Méthanol)	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ N ₄	18,41	18,25	398 mμ ε = 22 400	τCH ₃ = 8,87 (d) J = 6,5 cps et 8,62 (d) J = 6 cps	XXIb F = 180
XXXIVc R = CH ₃	100-101 (Méthanol)	C ₁₅ H ₁₈ O ₄ N ₄	17,60	17,30	400 mμ ε = 21 900	τCH ₃ = 8,95 (d) J = 6,5 cps et 8,69 (d) J = 6 cps	(2)XXIc F = 145
XXXIVb R = Ø	192-193 (Éthanol)	C ₁₉ H ₁₈ O ₄ N ₄	15,29	15,22	399 mμ ε = 20 900	τH-5 = 5,17 (d) J = 7,5 cps	(3)XXI'b (R = Ø) F = 187
XXXIVc R = H	100° (Éthanol)	C ₁₄ H ₁₆ O ₄ N ₄	18,41	18,52	395 mμ ε = 20 400	τH-4 et 5 = Mult. entre : 6,07-6,70	IVc F = 142-143

(1) RMN : τCH₃ = 8,27 (Benzène)

(2) RMN : τCH₃ = 8,30 (Benzène)

(3) Analyse : C₁₉H₁₆O₄N₄ N % Calc. = 15,38 Tr. = 15,59

- La réduction de XXXIa par le brome a été également tentée dans d'autres solvants que le chloroforme : acide acétique, acide perchlorique ou acide nitrique mais sans résultat : Pyrazoline inchangée ou obtention de goudrons. De même, en chauffant, à 110° pendant 2 h., des masses égales de soufre et de DNPPH, on retrouve la pyrazoline inchangée.

10 - Action de l'hydrazine sur le cyclohexadiène-1,4-carboxaldéhyde :

- Le cyclohexadiène-1,4-carboxaldéhyde est préparé selon PETROV (205) en condensant propynal et butadiène-1,3 dans le benzène (4 h. à 110°, en tube scellé) : Eb. 20 = 84-85 (Rt. = 65 %).

DNP: F = 227-228 (Ethanol-chloroforme) Analyse: $C_{13}H_{12}O_4N_4$ Calc. % N 19,44
 [Litt. F = 226 (205)] UV: $\lambda_{max}^{CHCl_3} = 376 m\mu$ $\epsilon = 21\,900$. Tr. % N 19,46

- Aldéhyde traité par l'hydrazine comme précédemment (Part. exp. I-8).
 Par distillation, on sépare deux composés :

. Hydrazone du cyclohexadiène-1,4-carboxaldéhyde : (Rt. = 67 %)

Eb. 22 = 131-134, F = 66° IR : $\nu_{NH} = 3490$ et $\nu(C=C) = 1635\text{ cm}^{-1}$.

L'action du FDNB suivant le mode opératoire décrit en I-9 (Part. exp.) conduit, à froid, à la DNP du cyclohexadiène-1,4-carboxaldéhyde : F = 227-228 (Epreuve du mélange).

. Azine du cyclohexadiène-1,4-carboxaldéhyde :

F = 130 (Ether + Méthanol) Analyse : $C_{14}H_{16}N_2$ Calc. % N 13,20

RMN : $\tau_{CH_2} = 7,04$ (multiplet), $\tau_{H-1'} = 1,90$ Tr. % N 13,47

UV : $\lambda_{max} = 280$ et $290\text{ m}\mu$, $\epsilon = \text{Resp. } 34\,600 \text{ et } 35\,400$.

L'action du FDNB, après un reflux de 6h., donne aussi la DNP du cyclohexadiène-1,4-carboxaldéhyde : F = 228-229 (Epreuve du mélange).

11 - Isomérisations de DNPPH

On porte à reflux 0,5 g du mélange des DNPPH cis et trans dans 50 ml d'acide acétique pendant un temps suffisant pour isomériser l'isomère cis : on se base sur les spectres RMN des produits. L'acide acétique est distillé ; on reprend par l'éther, lave à l'eau et traite la solution au noir animal. Le solvant est séché puis concentré jusqu'à précipitation de la DNPPH qui est recristallisée :

- Mélange : XXXIVa ($R = CH_3$) cis et trans : Après 27 h. de reflux, le spectre RMN a très peu varié et le point de fusion est le même.

- Mélange : XXXIVb ($R = CH_3$) cis et trans : Après 10 h. de reflux, l'échantillon ne contient plus que le seul isomère trans : F = 118-120 (Méthanol) :

UV : $\lambda_{max}^{CHCl_3} = 399\text{ m}\mu$, $\epsilon = 20\,900$ Analyse : $C_{14}H_{16}O_4N_4$ Calc. % N 18,41
 RMN : $\tau_{CH_3} = 8,62$ (d) $J = 6,0$ cps, $\tau_{H-5} = 5,99$ (Quint.). Tr. % N 18,18
 $\tau_{CH_3} = 9,24$ (ϕH).

. Après 22 h. de reflux : Solide F = 113° (Méthanol) contenant XXXIVb ($R = CH_3$) trans [$\tau_{CH_3} = 9,24$ (d) $J = 6,6$ cps (Benzène)] et le pyrazole XXIIb [$\tau_{CH_3} = 8,28$ (Benzène)]

- Mélange : XXXIVc ($R = CH_3$) cis et trans : Après 5 h. de reflux, l'échantillon ne contient plus que l'isomère trans : F = 106-107 (Méthanol) :

RMN : $\tau_{CH_3} = 8,69$ (d), $J = 6$ cps et $\tau_{H-5} = 6,00$ (quint).

UV : $\lambda_{max}^{CHCl_3} = 400\text{ m}\mu$, $\epsilon = 22\,400$

12 - Arylations des pyrazoles bicycliques :

a) Préparation des pyrazoles :

Dans une solution de 0,1 mole d'acyl-2-cyclanone (cf. Part. exp. II)

dans 25 ml d'éthanol, on verse, goutte à goutte en refroidissant, 3 équivalents d'hydrazine hydratée. Il se forme parfois un précipité blanc (l'hydrazone) qui, si on l'isole, se décompose avec dégagement de chaleur. On porte 30' à reflux (Le camphyl-pyrazole nécessite 8 h. de reflux). Le solvant est ensuite évaporé et le résidu dissous dans l'éther. On lave à l'eau, évapore l'éther : le résidu est acidifié par un excès de HCl en solution 5 %. La solution aqueuse de chlorhydrate est extraite à l'éther et on régénère le pyrazole par la soude en solution 5 %. On extrait à l'éther, lave à l'eau et sèche. L'éther est évaporé et le résidu distillé ou recristallisé :

- A partir de la formyl-2-cyclohexanone : le tétraméthylène-3(5)4-pyrazole :

F = 81-82 (Ether de p.) [Litt. F = 82-83 (11)] Analyse: $C_7H_{10}N_2$ Calc. % N 22,93
pKa = 3,96 (199). Tr. % N 23,19

- A partir de la formyl-2-cycloheptanone : le pentaméthylène-3(5)4-pyrazole :

Eb. 0,2 = 138, F = 65-66 (Ether de p.) Analyse: $C_8H_{12}N_2$ Calc. % N 20,57
[Litt. F = 66-67 (206)]; Rt. = 92 %. pKa = 3,96. Tr. % N 20,70

- A partir du formyl-3-camphre : le camphyl-3(5)4-pyrazole : Rt. = 60 %

F = 137-138 (Ether de p.) [Litt. F = 143-144 (207)]. Analyse: $C_{11}H_{16}N_2$ Calc. % N 15,9
UV : λ_{max} = 222,5 m μ , ϵ = 6300. pKa = 3,35 Tr. % N 16,0
RMN : τ_{CH_3} = 9,34-9,04-8,66, $\tau_{H-3(5)}$ = 2,90.

- A partir de l'acétyl-2-cyclopentanone : le triméthylène-3(5)4-méthyl-5(3)-pyrazole :

F = 138-139 (Ligroïne). Rdt. = 84 % Analyse: $C_7H_{10}N_2$ Calc. % N 22,93
RMN : τ_{CH_3} = 7,78. pKa = 4,38. Tr. % N 22,85
UV : λ_{max} = 227 m μ , ϵ = 6310

- A partir de l'acétyl-2-cyclohexanone : le tétraméthylène-3(5)4-méthyl-5(3)-pyrazole :

Eb. 0,4 = 119-122, F = 60° (Ligroïne) Analyse: $C_8H_{12}N_2$ Calc. % N 20,57
[Litt. F = 72 (51)]. Rt. = 80 %. pKa = 4,65. Tr. % N 20,64
UV : λ_{max} = 226 m μ , ϵ = 5360. RMN : τ_{CH_3} = 7,81.

- A partir de l'acétyl-2-cycloheptanone : le pentaméthylène-3(5)4-méthyl-5(3)-pyrazole :

Eb. 2,5 = 142, F = 76 (Ligroïne). Analyse: $C_9H_{14}N_2$ Calc. % N 18,65
[Litt. F = 77,5-78,5 (206)] Rt. 75 %. pKa = 4,57. Tr. % N 18,55
UV : λ_{max} = 224 m μ , ϵ = 4270. RMN : τ_{CH_3} = 7,82.

b) Arylations des pyrazoles :

Le mode opératoire est identique à celui de l'arylation des pyrazolines (cf. Part. exp. I-9) ; les durées de reflux sont augmentées : 3 h dans la série des pyrazoles bicycliques, 10 h. dans le cas du camphyl-pyrazole. Après évaporation de l'alcool, il précipite un solide qui est filtré et lavé à l'eau. Une partie du précipité est recristallisée une fois dans le minimum d'éthanol (On vérifie que les eaux mères contiennent peu de produit) et envoyé à l'analyse : elle est destinée à la détermination, par RMN, des pour-

centages des DNPP isomères (82). Le reste du précipité est recristallisé en triangle en vue de séparer les deux isomères. Chaque DNPP pur est comparé avec les pyrazoles déjà préparés (cf. Part. exp. I-6 et I-9) : Epreuves du mélange.

- A partir du pentaméthylène-3(5)4-pyrazole, on obtient :

. IVc : isolé à l'exclusion de l'autre isomère :

F = 142-143 (Ethanol) Analyse : $C_{14}H_{14}O_4N_4$ Calc. % N 18,54
Tr. % N 18,34

- A partir du camphyl-3(5)4-pyrazole :

. (Dinitro-2,4-phényl)-1-camphyl-3,4-pyrazole : (85 %) F = 106 (Méthanol).

UV : $\lambda_{max} = 352 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 14\,800$ Analyse : $C_{17}H_{18}O_4N_4$ Calc. % C 59,64 H 5,30
RMN : $\tau_{CH_3} = 9,30-9,01-8,71$, $\tau_{H-5} = 2,76$. Tr. % C 59,35 H 5,45

. X : (15 %) F = 171 (Méthanol).

UV : $\lambda_{max} = 294,5 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 6\,600$ Analyse : $C_{17}H_{18}O_4N_4$ Calc. % C 59,64 H 5,30
RMN : $\tau_{CH_3} = 9,15-9,06-8,87$, $\tau_{H-3} = 2,60$. Tr. % C 59,66 H 5,48

L'homogénéité des deux camphyl-pyrazoles a été contrôlée par CCM.

- A partir du triméthylène-3(5)4-méthyl-5(3)-pyrazole :

. XVIIa : (90-100 %)

F = 162 (Méthanol) Analyse : $C_{13}H_{12}O_4N_4$ Calc. % N 19,44
RMN : $\tau_{CH_3} = 7,97$ (ϕ H). Tr. % N 19,64

. XXIIa : (0-10 %) : Cet isomère n'a pu être isolé ; le spectre RMN du mélange présente un pic méthyle à 8,27 τ (benzène).

- A partir du tétraméthylène-3(5)4-méthyl-5(3)-pyrazole :

. XVIIb : (75 %) :

F = 121-122 (Méthanol) Analyse : $C_{14}H_{14}O_4N_4$ Calc. % C 55,62 H 4,67
RMN : $\tau_{CH_3} = 8,00$ (benzène). Tr. % C 55,57 H 4,85

. XXIIb : (25 %) : Non isolé ; le spectre RMN du mélange présente : $\tau_{CH_3} = 8,28$ (Benzène).

- A partir du pentaméthylène-3(5)4-méthyl-5(3)-pyrazole :

. XVIIc : (40 %) :

F = 133-134 (Méthanol) RMN : $\tau_{CH_3} = 7,94$ (Benzène).

. XXIIc : (60 %) :

F = 145-146 (Méthanol) Analyse : $C_{15}H_{16}O_4N_4$ Calc. % N 17,71
UV : $\lambda_{max} = 335,5 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 7\,080$. Tr. % N 17,87
RMN : $\tau_{CH_3} = 8,30$ (ϕ H).

CHAPITRE II

1 - Préparation des acyl-2-cyclanones :

a) Formyl-2-cyclanones :

Par condensation de CLAISEN :

- Formyl-2-cyclopentanone : Selon JOHNSON, ANDERSON, SHELBERG (197) :

Eb. 1 = 70°, F = 76-77 (Ether de pétrole + Ether) [Litt. F = 76 (11)]

- Formyl-2-cyclohexanone : Selon BIRCH et MUKHERJI (198) : Rt. = 60 %.

Eb. 23 = 99-103 [Litt. Eb. 20-97 (11)]

- Formyl-2-cycloheptanone : selon BARDOU (11) : (Rt. = 55 %).

Eb. 21 = 105-106 [Litt. Eb. 0,4 = 70 (11)]

b) Acétyl-2-cyclanones :

Obtenues par acylation des énamines de cyclanones.

- Morpholino-1-cyclènes = 1 mole de cyclanone, 1 mole de morpholine, 300 ml de benzène et une trace d'acide p-toluène-sulfonique sont placés dans un ballon de 1 l. surmonté d'une trappe de DEAN-STARK. On porte à reflux jusqu'à ce que la quantité d'eau retenue soit constante. Le benzène est évaporé, le résidu distillé sous vide : l'énamine est conservée sous azote, à froid :

. Morpholino-1-cyclopentène : Eb. 2 = 80-81 (Durée reflux : 4 h) Rt. 90 %

. Morpholino-1-cyclohexène : Eb. 18 = 130-131 (Durée reflux : 5 h). Rt. 80 %

. Morpholino-1-cycloheptène : Eb. 17 = 133-137 (Durée reflux : 72 h) Rt. 48 %

- Acétyl-2-cyclanones : Acétylation de l'énamine par un équivalent de chlorure d'acétyle (redistillé juste avant emploi), en présence d'un équivalent de triéthylamine et en solution dans le chloroforme anhydre (RP) : Selon EISTERT, WESSENDORF (66). Les dicétones sont purifiées par distillation :

. Acétyl-2-cyclopentanone : Eb. 15 = 93-95 [Litt. Eb. 12 = 78-81 (66)]
Rt. = 60 %.

IR : ν = 1746-1712-1663-1610 cm^{-1} . RMN : τCH_3 = 7,67-7,99.

. Acétyl-2-cyclohexanone : Eb. 14 = 112-114 [Litt. Eb. 10 = 103-106 (66)]
Rt. 65 %.

IR : ν = 1710-1655-1602 cm^{-1} . Analyse : $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_2$ Calc. % C 68,54 H 8,63
RMN : τCH_3 = 7,88 Tr. % C 68,66 H 8,85

. Acétyl-2-cycloheptanone : Eb. 0,6 = 50-54, F = 33-34 [Litt. F = 36-37 (206)] :

IR : $\nu = 1715-1695-1595 \text{ cm}^{-1}$. Analyse : $\text{C}_9\text{H}_{14}\text{O}_2$ Calc. % C 70,10 H 9,15
 RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,82-7,90$ Rt. = 36 %.

Cette dicétone a été préparée en rendement plus haut (70 %), selon TREIBS, NEUPERT (206) (Condensation de CLAISEN) : Eb. 18 = 123-126, F = 33-34.

- Formyl-3-camphre : selon BISHOP, CLAISEN, SINCLAIR (202) : Condensation du camphre synthétique (présence de sodium) et du formiate, d'isoamyle (Réaction violente au début de l'addition de l'ester) : Eb. 1,5 = 100-105, F = 75-76 (purifié par 2 sublimations) [Litt. F = 80-81 (202)]

IR : $\nu = 1755-1724-1696-1621 \text{ cm}^{-1}$. Analyse : $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_2$ Calc. % C 73,30 H 8,95
 RMN : $\tau\text{H}-1' = 0,23-0,28-3,22$, $\tau\text{CH}_3 = 9,03-9,07-9,16$. Tr. % C 73,00 H 8,81

2 - Action de la DNPH sur les acétyl-2-cyclanones :

a) En présence d'un acide fort, à chaud :

On ajoute, à une solution de 0,05 mole de dicétone dans 20 ml d'éthanol, une solution de 0,04 mole de DNPH et 3 ml de SO_4H_2 concentré dans 50 ml d'éthanol. Reflux : 15'. On évapore l'alcool totalement et on ajoute de l'eau au résidu froid qui se solidifie. On filtre le précipité, lave à l'eau. Une partie du précipité est traitée comme précédemment (cf. Part. exp. I-12b), en vue des déterminations, par RMN, des pourcentages d'isomères DNPP (82). Le reste du précipité est recristallisé en triangle. Les DNPP séparés ont été caractérisés par RMN et par les points de fusion mélangés avec les échantillons préparés précédemment. On obtient :

- A partir de l'acétyl-2-cyclopentanone :

. Pyrazole : IXa : (70-80 %) : F = 162-163 (Méthanol).

RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,97$ (Benzène). Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_4$ Calc. % N 19,44
 Tr. % N 19,50

. Pyrazole : VIIIa (20-30 %) : F = 193 (Méthanol)

UV : $\lambda_{\text{max}} = 337 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 7750$. Analyse : $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}_4\text{N}_4$ Calc. % N 19,44
 RMN : $\tau\text{CH}_3 = 8,27$ (Benzène). Tr. % N 19,59

- A partir de l'acétyl-2-cyclohexanone :

. Pyrazole : IXb : (24 %) :

F = 121-122 (Ethanol). RMN : $\tau\text{CH}_3 = 8,00$ (Benzène).

. Pyrazole : VIIIb : (76 %) :

F = 180 (Ethanol). RMN : $\tau\text{CH}_3 = 8,28$ (Benzène).

- A partir de l'acétyl-2-cycloheptanone :

. Pyrazole : IXc : (78 %) :

F = 133-134 (Ethanol). RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,94$ (Benzène)

. Pyrazole : VIIIc : (22 %) : Non isolé - Sa présence et son pourcentage sont mis en évidence par RMN : $\tau\text{CH}_3 = 8,30$ (Benzène).

b) Selon SHINE (22) :

Mode opératoire utilisé : cf. Part. exp. I-1A. Les précipités bruts sont recristallisés : les bis-DNP se séparent facilement :

- A partir de l'acétyl-2-cyclopentanone :

. mono-DNP : VIa :

F = 103-105 (Ether). Analyse : $C_{13}H_{14}O_5N_4$ Calc. % N 18,29

IR : $\nu(C=O) = 1730\text{ cm}^{-1}$. Tr. % N 18,40

UV : $\lambda_{\text{max}}^{CCl_4} = 357\text{ m}\mu$, $\epsilon = 24\,500$; $\lambda_{\text{max}}^{C_2H_5OH} = 397\text{ m}\mu$, $\epsilon = 23\,000$.

Cyclisation en pyrazole IXa : F = 162 (Méthanol) : Epreuve du mélange.

. Bis-DNP : VIIa : F = 223 (Acétate d'éthyle + Benzène) [Litt. F = 219 (125)]

UV : $\lambda_{\text{max}}^{CHCl_3} = 362\text{ m}\mu$, $\epsilon = 40\,700$. Analyse : $C_{19}H_{18}O_8N_8$ Calc. % N 23,04
Tr. % N 23,00

- A partir de l'acétyl-2-cyclohexanone :

. Pyrazole : VIIIb : F = 180 (Ethanol) (Epreuve du mélange).

RMN : $\tau_{CH_3} = 8,28$ (ϕH)

. Bis-DNP : VIIb :

F = 234 (Pyridine). Analyse : $C_{20}H_{20}O_8N_8$ Calc. % N 22,39

UV : $\lambda_{\text{max}}^{CHCl_3} = 363\text{ m}\mu$ $\epsilon = 45\,600$. Tr. % N 22,57

Cyclisation : Durée du reflux : 12 h. RMN sur produit brut : 8,00-8,28 τ (Benzène). Le pyrazole VIIIb a été isolé par recristallisation (Ethanol) F = 180 : Epreuve du mélange.

- A partir de l'acétyl-2-cycloheptanone :

. Mono-DNP : VIc :

F = 132-133 (Ethanol). Analyse : $C_{15}H_{18}O_5N_4$ Calc. % N 16,76

UV : $\lambda_{\text{max}} = 360\text{ m}\mu$, $\epsilon = 22\,800$. Tr. % N 16,73

Cyclisation en pyrazole IXc : F = 133-134 (Méthanol) : Epreuve du mélange.

c) En présence d'un acide fort, à froid :

Mode opératoire : cf. Part. exp. I-1B.

- A partir de l'acétyl-2-cyclopentanone :

. Bis-DNP : VIIa : F = 223 (Acétate d'éthyle-Benzène) : Epreuve du mélange.

- A partir de l'acétyl-2-cyclohexanone :

. Bis-DNP : VIIb : F = 234 (Pyridine) : Epreuve du mélange.

- A partir de l'acétyl-2-cycloheptanone :

. Bis-DNP : VIIc :

F = 188-189 (Acétate d'éthyle + Ethanol). Analyse : $C_{21}H_{22}O_8N_8$ Calc. % N 21,79

UV : $\lambda_{\text{max}}^{CHCl_3} = 365\text{ m}\mu$ $\epsilon = 42\,600$ Tr. % N 22,05

3 - Acétalisations directes d'acyl-2-cyclanones :

a) De la formyl-2-cycloheptanone :

L'acétalisation de 12 g de formyl-2-cycloheptanone par l'orthoformiate de méthyle, selon BARDOU [(11) p. 70], donne, par distillation, 8,5 g d'une huile : Eb. 0,6 = 89-91 :

Analyse : Acétal : $C_{10}H_{18}O_3$	Calc. % C 64,49 H 9,75
Ether : $C_9H_{14}O_2$	Calc. % C 70,10 H 9,15
IR : $\nu = 1708-1683-1600\text{ cm}^{-1}$	Tr. % C 68,20 H 9,00

. La même expérience, avec l'orthoformiate d'éthyle, donne 8,4 g d'une huile : Eb. 0,5 = 92° :

Analyse : Acétal : $C_{12}H_{22}O_3$	Calc. % C 67,25 H 10,35
Ether : $C_{10}H_{16}O_2$	Calc. % C 71,39 H 9,59
IR : $\nu = 1705-1685\text{ cm}^{-1}$	Tr. % C 67,55 H 9,51

b) De l'acétyl-2-cyclohexanone :

Une solution de 0,25 mole d'acétyl-2-cyclohexanone, 0,27 mole d'éthylène-glycol, 75 mg d'acide p-toluène-sulfonique, dans 250 ml. de benzène, est portée à reflux dans un ballon surmonté d'une trappe de DEAN-STARK. Après 6 h., la quantité d'eau retenue correspond à la monoacétalisation complète. Après refroidissement, on lave avec une solution de CO_2HNa puis à l'eau ; on sèche, chasse le benzène et distille. La dicétone en excès passe en tête ; la deuxième fraction : Eb. 3 = 88-100 (25,5 g) correspond au mono-acétal :

Analyse : $C_{10}H_{16}O_3$	Calc. % C 65,19 H 8,75
RMN : $\tau CH_3 = 7,79-8,60-8,65$	Tr. % C 65,16 H 8,60

L'action de la DNPH (Mode opératoire C : Cf. Part. exp. I-1) conduit à 3 composés séparés par recristallisation :

. Bis-DNP de VIIb : F = 234 (Pyridine) = Epreuve du mélange.

UV : $\lambda_{max}^{CHCl_3} = 363\text{ m}\mu, \epsilon = 45500$.

. Deux DNP du monoacétal cyclique de l'acétyl-2-cyclohexanone (cf. Part. exp. I-6) :

F : 120° (Méthanol) et F = 165° (Ethanol) : Epreuves du mélange.

4 - Estérifications directes d'acétyl-2-cyclanones :

a) Acétates d'énols :

: Obtenus par action de l'acétate d'isopropényle en présence d'acide p-toluène-sulfonique, selon FILLER et NAQVI (134).

- A partir de l'acétyl-2-cyclopentanone, on obtient :

. Un solide qui est essoré : c'est le diacétate d'énol XXVI (Rt. 52 %) :

F = 107-108 (Ether de p.).	Analyse : $C_{11}H_{14}O_4$	Calc. % C 62,84 H 6,71
UV : $\lambda_{max} = 243\text{ m}\mu, \epsilon = 14400$.		Tr. % C 62,91 H 6,65
IR : $\nu = 1765-1691-1623-1604\text{ cm}^{-1}$.	RMN : $\tau CH_3 = 7,83-7,87$ et $\tau H\text{ vinyl} = 4,30$.	

. Un liquide résiduel qui n'a pu être purifié, ni par distillation ni par chromatographie. Il donne une DNP : F = 208 : C'est celle du monoacétate d'exoénol de l'acétyl-2-cyclopentanone (cf. Part. exp. III) : Epreuve du mélange.

- A partir de l'acétyl-2-cyclohexanone : Par distillation, le monoacétate d'énol cyclique de l'acétyl-2-cyclohexanone est séparé : Eb. 0,7 = 85.

RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,73-7,79$. DNP : F = 147 (Méthanol) : Epreuve du mélange.

- A partir de l'acétyl-2-cycloheptanone : Par distillation, on obtient un liquide :

Eb. 22 = 153-156. Analyse : $\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{O}_3$ Calc. % C 67,32 H 8,22

RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,82-7,84$ et $7,87-7,90$. Tr. % C 67,14 H 8,44

{ DNP : F = 147-148 (Méthanol). Analyse : $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{N}_4$ Calc. % N 14,89
{ UV : $\lambda_{\text{max}} = 367 \text{ m}\mu$, $\epsilon = 22900$. Tr. % N 15,11

b) Benzoates d'énols :

Une solution de 0,1 mole d'acétyl-2-cyclanone et 0,5 mole de chlorure de benzoyle dans 300 ml de ligroïne (Eb = 80-95°), est portée à reflux pendant 8 h. Dégagement de HCl. La solution est lavée avec une solution de CO_3HNa (5 %) puis à l'eau ; on sèche, évapore le solvant et distille le résidu : la dicétone restante passe en tête.

- A partir de l'acétyl-2-cyclopentanone : La fraction : Eb. 0,8 = 120-130 contient le benzoate XXV ($n = 3$, $R = \emptyset$) qui se solidifie : F = 76-77 (Ether + Ether de pétrole) :

IR : $\nu = 1756-1710-1669 \text{ cm}^{-1}$. Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ Calc. % C 73,03 H 6,13

RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,79$. Tr. % C 73,50 H 6,36

UV : $\lambda_{\text{max}} = 251 \text{ m}\mu$ et $282 \text{ m}\mu$ (Inflex.), $\epsilon = \text{Resp. } 12300 \text{ et } 1550$.

On a vérifié l'homogénéité de l'échantillon par CCM.

- A partir de l'acétyl-2-cyclohexanone : Le benzoate d'énol XXV ($n = 4$, $R = \emptyset$) est séparé dans la fraction : Eb. 0,2 = 90-100, et purifié par CCM préparative (solvant : Ether de p. : 65 % + Ether : 35 %). C'est un liquide à température ambiante mais il se solidifie à la glacière. Son spectre IR : $\nu = 1738-1695-1670-1649 \text{ cm}^{-1}$ est superposable à celui d'un échantillon authentique (cf. Part. exp. III).

CHAPITRE III

1 - Préparation des β -énaminocétones. Action de la DNPH :

a) Série des formyl-2-cyclanones :

Une solution de 0,1 mole de formyl-2-cyclanone, 0,1 mole d'amine et une trace d'acide p-toluène-sulfonique, dans 100 ml de benzène, est portée à reflux jusqu'à ce que la trappe de DEAN-STARK surmontant le ballon, contienne 0,1 mole d'eau (30' à 1 h.). On chasse le benzène et distille le résidu qui cristallise en général :

- Morpholinométhylène-2-cyclopentanone : XVIa : F = 47-48 (Ether de p.)
Rt. = 75 %

UV : $\lambda_{\max}$ = 326 m μ , ϵ = 27 500. Analyse : C₁₀H₁₅O₂N Calc. % C 66,27 H 8,34
IR : ν = 1 694-1 589 cm⁻¹. Tr. % C 66,01 H 8,19

- Morpholinométhylène-2-cyclohexanone : XVIb : F = 87 (Ether). Rt. = 84 %

UV : $\lambda_{\max}$ = 343 m μ , ϵ = 21 900. Analyse : C₁₁H₁₇O₂N Calc. % N 7,17
IR : ν = 1 654-1 534 cm⁻¹. Tr. % N 7,36

- Morpholinométhylène-2-cycloheptanone : XVIc : F = 36 (Ether de p. + Ether) (Peu stable).

UV : λ = 328,5 m μ , ϵ = 18 200 Rt. = 87 %
IR : ν = 1 668-1 564 cm⁻¹ RMN : τ H vinyl. = 2,71

- Pipéridinométhylène-2-cycloheptanone : Eb. 0,1 = 135 Rt. = 55 %

UV : $\lambda_{\max}$ = 332 m μ , ϵ = 19 500. Analyse : C₁₃H₂₁ON Calc. % N 6,76
IR : ν = 1 656-1 538 cm⁻¹. Tr. % N 6,60

L'action de la DNPH (Mode opératoire : cf. Part. exp. I-1A) conduit à la mono-DNP d'exoénol de la formyl-2-cyclohexanone :

F = 125° (Benzène) Analyse : C₁₄H₁₆O₅N₄ Calc. % N 17,49
(Epreuve du mélange). Tr. % N 17,54

b) Série des acétyl-2-cyclanones :

Mode opératoire de EISTERT, WESSENDORF (66) : Une solution de 0,1 mole de morpholino-1-cyclène, 0,1 mole de triéthylamine anhydre, dans 160 ml de chloroforme RP, est refroidie à -20 °C. On y ajoute, goutte à goutte en agitant et à l'abri de l'humidité, une solution de 0,1 mole de chlorure d'acétyle redistillé, dans 40 ml de chloroforme, de telle manière que la température ne dépasse pas 0 °C. Après addition, on agite 2 h. et on laisse 12 h. à température ambiante (*).

Le chloroforme est évaporé complètement avec précaution (bain d'eau). Après refroidissement, on ajoute 0,5 l d'éther anhydre et filtre rapidement le chlorhydrate de triéthylamine. L'éther est évaporé et le résidu distillé. On obtient :

- A partir du morpholino-1-cyclopentène : $\longrightarrow$ VIa-VIIa (R = CH₃) :
Eb. 1 = 129-131

F = 61-62 (Ether) [Litt. F = 59-60 (66)]. Analyse : C₁₁H₁₇O₂N Calc. % N 7,17
UV : $\lambda_{\max}$ = 346 m μ , ϵ = 15 500 Tr. % N 7,31
IR : ν = 1 706-1 635-1 516 cm⁻¹. Rt. = 62 %. RMN : τ CH₃ = 7,89.

. L'action de la DNPH, selon SHINE (22), ne donne que des goudrons non cristallisables.

- A partir du morpholino-1-cyclopentène : $\longrightarrow$ VIa-VIIa (R = CD₃) :
Mode opératoire identique (à partir de 5 g. de CD₃COCl) : F = 62 (Ether).

IR : ν = 1 710-1 632-1 525 cm⁻¹. RMN : $\left\{ \begin{array}{l} \tau\text{CH}_2 \text{ morpholine} = 6,43 \\ \tau\text{CH}_2 \text{ cycle} = 7,35. \end{array} \right.$

(*) Lorsque la β -énaminocétone ne peut être purifiée par distillation, c'est l'ensemble de cette solution qui est soumis à l'action d'un autre équivalent de chlorure d'acétyle : diacylation d'énamine (Cf. Part. exp. III-3).

- A partir du morpholino-1-cyclohexène : $\rightarrow$ VIb-VIIb ($R = CH_3$) (Rt. = 60 %) :

Eb. 1, 3 = 117-118 [Litt. Eb. 10 = 163 (66)] . Analyse: $C_{12}H_{19}O_2N$ Calc. % N 6,69
UV : $\lambda_{max} = 217, 295$ et $358 m\mu$, $\epsilon =$ Resp. 6 600, 850 et 1 230. Tr. % N 6,86
IR : $\nu = 1710-1670-1645 cm^{-1}$. RMN : $\tau CH_3 = 7,69-7,87$; $\tau H-vinyl. = 5,00$

. Action de la DNPH (Mode opératoire : cf. Part. exp. I-1A) : =
Deux composés sont séparés par recristallisation fractionnée :

*Pyrazole : XXIIb ($R = CH_3$) : F = 180 (Ethanol) : Epreuve du mélange :

UV : $\lambda_{max} = 335 m\mu$, $\epsilon = 6 200$.

*Bis-DNP de l'acétyl-2-cyclohexanone : F = 233 (Pyridine) : Epreuve du mélange.

UV : $\lambda_{max} = 362 m\mu$, $\epsilon = 4 0000$

- A partir du morpholino-1-cycloheptène, il n'a pas été possible d'isoler, par distillation, la β -énaminocétone qui se forme cependant en faible rendement : Cf. Part. exp. II-1b.

2 - Acylations de l'antipyrine :

L'antipyrine et les chlorures de benzoyle ou d'acétyl ont été condensés, en solution benzénique et à température ambiante, selon KNORR et RABE (165) :

- Avec le chlorure de benzoyle, on obtient un solide hygroscopique :
F = 128-130 (Chloroforme + Benzène) [Litt. F = 129-130 (165)] : Test de BEILSTEIN positif.

IR : $\nu = 1772-1651 cm^{-1}$. Analyse : $C_{18}H_{17}O_2N_2Cl$ Calc. % N 8,51
UV : $\lambda_{max} = 244,280, 290 m\mu$, $\epsilon =$ Resp. 22 400, 2 190, 1 290. Tr. % N 8,74
RMN : $\tau CH_3 = 7,74-6,86$ et $7,21-5,99$, $\tau H vinyl. = 4,51$ et $3,18$.

- Avec le chlorure d'acétyl : Précipité trop hygroscopique pour être recristallisé, L'intensité de la bande carbonyle-ester du spectre IR (à $1800 cm^{-1}$) diminue avec le temps.

3 - Acylations des β -énaminocétones^(*) :

Une solution de 0,1 mole de β -énaminocétone, dans 160 ml de chloroforme anhydre, est maintenue entre -25° et 0° , à l'abri de l'humidité. On ajoute, goutte à goutte en agitant, une solution de 0,1 mole de chlorure d'acide dans 40 ml de chloroforme, de telle façon que la température ne s'élève pas de plus de 5° . On agite 2 h. et laisse reposer 24 h. à température ambiante : la solution vire lentement au rouge foncé. Sous agitation vigoureuse, 150 ml d'eau sont ajoutés : on maintient le pH de la phase aqueuse à 5-6, par addition d'une solution saturée de CO_2HNa . L'hydrolyse dure entre 1 et 2 h. 30. La couche chloroformique est séparée, lavée à l'eau, séchée et le chloroforme évaporé.

Dans l'acylation des morpholino-1-acyl-2-cyclopentènes seulement, le résidu obtenu à ce stade, est agité 12 h. en solution étherée, au contact d'une solution aqueuse saturée en acétate cuivrique. Le chélate filtré, la couche étherée est séparée, lavée à l'eau, séchée et l'éther évaporé.

(*) Ce mode opératoire est également valable si la β -énaminocétone ne peut être purifiée (Cf. Part. exp. III-1b).

Une distillation du résidu permet de séparer la majeure partie de la dicétone (qui colore en violet une solution éthanolique de Cl_3Fe à 2 %). La fraction contenant l'ester d'énol (mis en évidence par l'absorption du carbonyle-ester en IR) est chromatographiée : soit sur colonne d'alumine neutre, soit sur une couche mince de silice G (CCM préparative) : solvant = 50 % Ether de p. + 50 % Ether. La pureté des échantillons est contrôlée dans tous les cas par le test au FeCl_3 (négatif); l'homogénéité est vérifiée par CCM.

— Réaction : VIa-VIIa ($\text{R} = \text{CH}_3$) + CH_3COCl donne^(*) : ($t = -5^\circ$ à 0° , $d = 1$ h : t : est la température du milieu lors de l'addition ; d : est la durée de l'hydrolyse).

. XIIa ($\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$) :

Rt. 40-45 %. Analyse : $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{O}_3$ Calc. % C 64,27 H 7,19
 UV : $\lambda_{\text{max}} = 248$ m μ , $\epsilon = 10400$. Tr. % C 64,48 H 7,34
 IR^(**) : $\nu = 1765-1729-1656$ cm^{-1} . RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,64-7,67-7,81$

. Isomère de l'ester ci-dessus : (Rf. inférieur). Analyse : Tr. % :
 C 64,26 H 7,16.

IR : $\nu = 1771-1725-1668-1645$ cm^{-1} . RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,75$ et $\tau\text{CH}_2 = 7,36-7,69-8,02$.

— Réaction : VIa-VIIa ($\text{R} = \text{CH}_3$) + CD_3COCl donne : ($t = -5$ à 0° , $d = 1$ h.)

. XIIa ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \text{CD}_3$).

Rt. 25-30 %. Analyse : $\text{C}_9\text{H}_9\text{D}_3\text{O}_3$ Calc. % C 63,15 H 7,20
 IR : $\nu = 1760-1725-1655$ cm^{-1} . Tr. % C 62,91 H 7,22
 RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,67-7,64$.

. Isomère de l'ester ci-dessus (Rf. inférieur) :

IR : $\nu = 1764-1722-1665-1645$ cm^{-1} . RMN : $\tau\text{CH}_2 = 7,36-7,69-8,02$.

— Réaction : VIa-VIIa ($\text{R} = \text{CD}_3$) + CH_3COCl donne : ($t = -5$ à 0° , $d = 1$ h.)

. XIIa ($\text{R} = \text{CD}_3$, $\text{R}' = \text{CH}_3$).

Rt. = 45-50 %. Analyse : $\text{C}_9\text{H}_9\text{D}_3\text{O}_3$ Calc. % C 63,15 H 7,20
 IR : $\nu = 1764-1725-1650$ cm^{-1} . Tr. % C 63,51 H 7,28
 RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,81$.

. Isomère de l'ester ci-dessus : (Rf. inférieur) :

IR : $\nu = 1770-1722-1665-1642$ cm^{-1} . RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,75$ et $\tau\text{CH}_2 = 7,36-7,69-8,02$.

— Réaction : VIa-VIIa ($\text{R} = \text{CH}_3$) + ϕCOCl donne : ($t = -20^\circ$, $d = 2$ h.)

. XIIa ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \phi$) trans. (Rf. supérieur).

UV : $\lambda_{\text{max}} = 244,5$ m μ , $\epsilon = 18200$. Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ Calc. % C 73,03 H 6,14
 IR : $\nu = 1740-1730-1656$ cm^{-1} . Tr. % C 73,33 H 6,29
 RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,54$ et $\tau\phi = \text{Mult. } 1,97-2,42$.

. XIIa ($\text{R} = \text{CH}_3$, $\text{R}' = \phi$) cis.

UV : $\lambda_{\text{max}} = 236,5$ m μ , $\epsilon = 17000$. Analyse : $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{O}_3$ Calc. % C 73,03 H 6,14
 IR : $\nu = 1744-1728-1667-1650$ cm^{-1} . Tr. % C 72,63 H 6,58
 RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,67$, $\tau\phi = \text{Mult. } 1,94-2,45$.

(*) En l'absence d'indication, la méthode de purification est la CCM préparative.

(**) Les fréquences d'absorption IR sont, en valeurs décroissantes, celles du carbonyle-ester, du carbonyle-cétonique ou aldéhydique et de la double liaison : $\text{C} = \text{C}$.

— Réaction : VIa-VIIa ($R = CD_3$) + $\phi COCl$ donne ($t = -20^\circ$, $d = 2$ h.)

. XIIa ($R = CD_3$, $R' = \phi$) trans. (Rf. supérieur).

UV : $\lambda_{max} = 244$ m μ , $\epsilon = 19\,900$

IR : $\nu = 1\,736-1\,727-1\,649$ cm $^{-1}$.

RMN : $\tau\phi =$ Mult. 1, 97-2, 42.

. XIIa ($R = CD_3$, $R' = \phi$) cis :

UV : $\lambda_{max} = 235$ m μ , $\epsilon = 17\,400$

IR : $\nu = 1\,745-1\,728-1\,665-1\,647$ cm $^{-1}$

RMN : $\tau\phi =$ Mult. 1, 94-2, 45.

— Réaction : VIa-VIIa ($R = \phi$)(*) + $\phi COCl$ donne : ($t = -25^\circ$, $d = 2$ h. 30)

. XVII ($n = 3$, $R = R' = \phi$) : Précipite avant chromatographie :

F = 151-152 (Ether + ϕH). Analyse : $C_{23}H_{23}O_3N$ Calc. % N 3,88

IR : $\nu = 1\,740-1\,631$ cm $^{-1}$. Tr. % N 4,02

Rt. = 45 %.

UV : $\lambda_{max} = 232$ et 295 m μ , $\epsilon =$ Resp. 22 900 et 14 800.

. XIIa ($R = R' = \phi$) : Séparé par chromatographie sur colonne d'alumine (Solvant : éther) :

Rt. 10 %. F = 120. Analyse : $C_{19}H_{16}O_3$ Calc. % C 78,06 H 5,52

IR : $\nu = 1\,739-1\,729-1\,628$ cm $^{-1}$. Tr. % C 78,38 H 5,19

UV : $\lambda_{max} = 234$ et $285,5$ m μ , $\epsilon =$ Resp. 18 600 et 10 700.

— Réaction : VIa-VIIa ($R = \phi$)(*) + CH_3COCl donne : ($t = -20^\circ$, $d = 2$ h.)
Rt. 45-50 %.

. XIIa ($R = \phi$, $R' = CH_3$) : Séparé sur alumine (Solvant : 80 % Ether + 20 % Ether de p.)

IR : $\nu = 1\,769-1\,725-1\,629$ cm $^{-1}$. Analyse : $C_{14}H_{14}O_3$ Calc. % C 73,03 H 6,14

RMN : $\tau CH_3 = 7,80$ et $\tau\phi =$ Mult. 2, 58. Tr. % C 73,13 H 6,38

UV : $\lambda_{max} = 216, 229$ et 288 m μ , $\epsilon =$ Resp. 8 500, 6 600 et 10 000.

— Réaction : VIb-VIIb ($R = CH_3$) + CH_3COCl donne : ($t = 0^\circ$, $d = 1$ h. 30)

. XXb ($R = R' = CH_3$) : Séparé sur alumine (Solvant : 20 % Ether + 80 % Ether de p.)

IR : $\nu = 1\,766-1\,697-1\,674-1\,652$ cm $^{-1}$. Analyse : $C_{10}H_{14}O_3$ Calc. % C 65,91 H 7,74

RMN : $\tau CH_3 = 7,73-7,79$ Tr. % C 65,92 H 7,83

UV : $\lambda_{max} = 241$ m μ , $\epsilon = 8\,140$

. γ -pyrone : XIX (Si diacylation de l'énamine) = Séparée en faible quantité sur colonne d'alumine (Solvant : éther) : F = 96-97 (Ether de p.)
[Litt. F = 97-98 (173)]

UV : $\lambda_{max} = 253,5$ m μ , $\epsilon = 13\,200$. Analyse : $C_{10}H_{12}O_2$ Calc. % C 73,14 H 7,37

IR : $\nu = 1\,615-1\,635-1\,680$ cm $^{-1}$. Tr. % C 73,19 H 7,32

$\nu KBr = 1\,667-1\,610-1\,594$ cm $^{-1}$.

— Réaction : VIb-VIIb ($R = CH_3$) + CD_3COCl donne : ($t = 0^\circ$, $d = 1$ h. 30)
Rt. = 60 %.

. XXb ($R = CH_3$, $R' = CD_3$).

(*) La β -énaminocétone de départ est préparée in situ.

RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,73$ Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_{11}\text{D}_3\text{O}_3$ Calc. % C 64,85 H 7,74
Tr. % C 64,93 H 7,69

— Réaction : $\text{VIb-VIIb (R = CH}_3) + \phi\text{COCl}$ donne : ($t = -20^\circ$, $d = 1 \text{ h.}$ 30).
Rt. = 55 %.

. XXb (R = CH_3 , $\text{R}' = \phi$) : Purifié sur colonne d'alumine : 20 % Ether-80 % Ether de p. Liquide cristallisant à la glacière.

IR : $\nu = 1740-1696-1672-1651 \text{ cm}^{-1}$. Analyse : $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{O}_3$ Calc. % C 73,75 H 6,60
UV : $\lambda_{\text{max}} = 236, 283$ (Inflex.) $m\mu$, $\epsilon = \text{Resp. } 20400, 1780$. Tr. % C 73,66 H 6,79
RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,73$.

— Réaction : $\text{VIb-VIIb (R = } \phi) + \phi\text{COCl}$ donne : ($t = -10^\circ$, $d = 2 \text{ h.}$ 30):

. XVIIb ($\text{R = R}' = \phi$) : Précipite avant chromatographie : Rt. = 40 %.

F = 156 (Ether + ϕH) Analyse : $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{O}_3\text{N}$ Calc. % N 3,73
IR : $\nu = 1739-1637 \text{ cm}^{-1}$. Tr. % N 3,78
RMN : $\tau\text{H vinyl.} = 4,95$ (Triplet : $J_{23} = 4,2 \text{ cps}$).
UV : $\lambda_{\text{max}} = 231,5$ et $267 m\mu$, $\epsilon = \text{Resp. } 26800$ et 15100 .

. XIIb ($\text{R = R}' = \phi$) : Purifié par distillation : Eb. $0,3 = 197-200$ (Rt. = 20-25 %) et recristallisation : F = 42-43 (Ether de p.) [Litt. F = 46 (183)].

IR : $\nu = 1739-1658 \text{ cm}^{-1}$. Analyse : $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{O}_3$ Calc. % C 78,41 H 5,92
UV : $\lambda_{\text{max}} = 237, 252$ (Inf.), 274 (Inf.) $m\mu$ Tr. % C 78,10 H 6,11
 $\epsilon = \text{Resp. } 19000, 14500, 6600$.

— Réaction : $\text{VIb-VIIb (R = } \phi) + \text{CH}_3\text{COCl}$ donne : ($t = -5^\circ$, $d = 2 \text{ h.}$ 30)

. XVIIb ($\text{R = } \phi$, $\text{R}' = \text{CH}_3$). Rt. = 15-20 % : Précipite avant chromatographie :

F = 119-120 (Ether de p. + Ether) Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{O}_3\text{N}$ Calc. % N 4,47
UV : $\lambda_{\text{max}} = 226$ (Inflex), $267 m\mu$ ($\epsilon = 11200$) Tr. % N 4,59
IR : $\nu = 1760-1615 \text{ cm}^{-1}$.
RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,80$, $\tau\text{H. vinyl.} = 5,00$ (triplet $J_{23} = 4,1 \text{ cps}$).

. XIIb ($\text{R = } \phi$, $\text{R}' = \text{CH}_3$) : Séparé sur colonne d'alumine : 30 % Ether + 70 % Ether de p.

F = 52-53° Rt. = 40-45 %. Analyse : $\text{C H}_{16}\text{O}_3$ Calc. % C 73,75 H 6,60
IR : $\nu = 1759-1657 \text{ cm}^{-1}$. RMN : $\tau\text{CH}_3 = 8,44$ Tr. % C 74,00 H 6,66
UV : $\lambda_{\text{max}} = 251,5$ et 270 (Inflex) $m\mu$, $\epsilon = \text{Resp. } 12000$ et 5370 .

— VIc (R = CH_3) + CH_3COCl donne ($t = -5$ à 0° , $d = 2 \text{ h.}$ 30) Rt. = 40-45 %

. α -pyrone : XVIII : Eb. $1 = 135$ = Purifiée par recristallisation :

F = 79-80 (Ether). Analyse : $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{O}_2$ Calc. % C 74,23 H 7,92
IR : $\nu = 1732-1642-1545 \text{ cm}^{-1}$. Tr. % C 74,08 H 7,64
UV : $\lambda_{\text{max}} = 304 m\mu$, $\epsilon = 6600$. RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,75$, $\tau\text{H. vinyl.} = 4,04$.

— XIVa = CH_3COCl donne : ($t = -20^\circ$, $d = 1 \text{ h.}$) (Rt. = 45 %).

. XIIa (R = H , $\text{R}' = \text{CH}_3$) : Séparé par distillation et recristallisé.
F = 40 (Ether de p.) : Epreuve du mélange. Les spectres UV ($\lambda_{\text{max}} = 253 m\mu$, $\epsilon = 14500$) et IR ($\nu = 1784-1731-1659 \text{ cm}^{-1}$) sont identiques à ceux d'un échantillon authentique préparé selon BARDOU (11).

— XVIIb + CH_3COCl donne : ($t = -20^\circ$, $d = 1 \text{ h.}$) (Rt. = 75 %) :

(*) La β -énaminocétone de départ est préparée in situ.

. XXb (R = H, R' = CH₃) : Eb. 0,3 = 72-80 : Le liquide n'a pu être purifié ni par distillation, ni par chromatographie :

IR : ν = 1 765-1 679-1 657 cm⁻¹.

— XVIc + CH₃COCl donne : (t = -20°, d = 1 h.) (Rt. = 80 %) :

. XIIc (R = H, R' = CH₃) : Séparé par distillation et recristallisé : F = 49 (Ether de p.) : Epreuve du mélange. Les spectres UV ($\lambda_{\max}$ = 252 m μ , ϵ = 12 000) et IR (ν = 1 782-1 695-1 620 cm⁻¹) sont identiques à ceux d'un échantillon authentique (cf. Part. exp. I-2).

. Chlorure d'acétyle-d₃ : Dans un ballon de 50 ml surmonté d'un réfrigérant parcouru par un fluide à -20 °C, on place : 10 g d'acide acétique-d₄ et 1 ml de diméthylformamide. 12,5 ml de chlorure de thionyle redistillé sont ajoutés, goutte à goutte et à l'abri de l'humidité. On porte à léger reflux pendant 4 h. Le contenu du ballon est alors distillé en ayant soin de refroidir les ballons récepteurs à -20°. Après redistillation, on obtient : 11,4 g de chlorure d'acétyle-d₃ (Rt = 90 %) : Eb. = 45-49.

4 - Détermination de structure des esters d'énols : XII et XX :

a) DNP des monoesters d'énols d'acyl-2-cyclanones. Cyclisations :

(Voir Tableau page suivante)

b) Hydrogénations catalytiques de monoesters d'énols d'acyl-2-cyclanones :

— De XXb (R = R' = CH₃) :

. 10 g d'ester d'énol, en solution dans 20 ml d'éthanol, en présence de nickel RANEY, sont hydrogénés à 50°C et sous 20 kg/cm². Après filtration du catalyseur, évaporation du solvant, le résidu est distillé : Eb. 17 = 76-83 (4,5 g). L'action de la DNPH en milieu HCl permet de séparer deux solides :

= DNP de l'éthyl-2-cyclohexanone : F=160 (Ethanol + ϕ H) [Litt. F = 158-159 (211)]

UV : $\lambda_{\max}$ = 366 m μ , ϵ = 21 900.	Analyse : C ₁₄ H ₁₈ O ₄ N ₄	Calc. % N 18,29
		Tr. % N 18,42

= DNP de l'acétyl-1-cyclohexène : F = 196 (Ethanol) : Epreuve du mélange.	Analyse : C ₁₄ H ₁₆ O ₄ N ₄	Calc. % N 18,41
		Tr. % N 18,33

. La même expérience, en présence de palladium sur carbone (5 %), à 20 °C sous 10 kg/cm², conduit à un résidu traité par CCM préparative (Eluant : 30 % Ether + 70 % Ether de p.) :

= Fraction de R_f. supérieur : Acétylcyclohexane dont le spectre IR est identique à celui d'un échantillon authentique.

= Fraction de R_f. inférieur : Traitée par la DNPH en milieu HCl, conduit à la DNP de l'éthylidène-2-cyclohexanone : F = 221-222 (Acétate d'éthyle) : Epreuve du mélange.

— De XIIb (R = R' = ϕ) : 5 g. de benzoate d'énol dans 125 ml d'éthanol sont hydrogénés par le palladium sur carbone, à 20 °C sous 10 kg/cm².

Esters d'énols	Modes opératoires (cf. I-1)	F. des DNP ou DNPP obtenus.	Analyses des DNP			Spectres UV et RMN des DNP.	Pyrazoles(*) de cyclisation des DNP
			Formules	N % Calc.	N % Tr.		
XIla (R = R' = CH ₃)	B	207 (Acide acé- tique) [Litt. F = 210° (66)] Homogène en CCM	C ₁₅ H ₁₆ O ₆ N ₄	16, 09	16, 08	$\lambda_{\text{max}} = 384 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 18700$ $\tau\text{CH}_3 = 7, 53-7, 75$	XXIIa (R = CH ₃) F = 193° (Ethanol) $\tau\text{CH}_3 = 8, 28 (\phi\text{H})$ Homogène en CCM
XXb (R = R' = CH ₃)	● A ou C	147° (Ethanol) Homogène en CCM	C ₁₈ H ₁₈ O ₆ N ₄	15, 46	15, 52	$\lambda_{\text{max}} = 372 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 26100$ $\tau\text{CH}_3 = 7, 81-7, 87$	● XXIVb (R = CH ₃) F = 121 (Ethanol)
	● B(**)	143° (Ethanol) Homogène en CCM	C ₁₆ H ₁₈ O ₆ N ₄	15, 46	15, 47	$\lambda_{\text{max}} = 365 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 23000$ $\tau\text{CH}_3 = 7, 85-7, 97$	● XXIVb (R = CH ₃) F = 122 (Ethanol) $\tau\text{CH}_3 = 8, 00 (\phi\text{H})$
XXb (R = CH ₃ , R' = ϕ)	B	125-126 (Méthanol + Ethanol) Homogène en CCM	C ₂₁ H ₂₀ O ₆ N ₄	13, 20	13, 52	$\lambda_{\text{max}} = 372 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 21900$	XXIVb (R = CH ₃) F = 120-121 Homogène en CCM
XIIb (R = R' = ϕ)	B	221 (Ethanol + Benzène)	C ₂₆ H ₂₂ O ₆ N ₄	11, 52	11, 41	$\lambda_{\text{max}} = 368 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 17400$	
XIIb (R = ϕ , R' = CH ₃)	B	XXIIb (R = ϕ)(*) F = 188 Homogène en CCM	C ₁₉ H ₁₆ O ₆ N ₄	15, 38	15, 30	-	-
XXb (R = H, R' = CH ₃)	A	202 (Ethanol + Chloroforme) Homogène en CCM	C ₁₅ H ₁₆ O ₆ N ₄	16, 09	16, 22	$\lambda_{\text{max}} = 380 \text{ m}\mu$ $\epsilon = 27500$	XXIVb (R = H) F = 121 (Méthanol) Homogène en CCM

(*) Les cyclisations des DNP (cf. Part. exp. I-1) aboutissent, dans chaque cas, à un seul pyrazole soumis l'épreuve du point de fusion mélangé.

(**) Des eaux-mères, cristallise le pyrazole XXIVb (R = CH₃) : F = 122 : (Epreuve du mélange)

L'unique produit est séparé par CCM préparative : IR : $\nu = 1728-1690-1255-1172-1120-1090 \text{ cm}^{-1}$. L'action de la DNPH en milieu HCl conduit à la DNP de la benzylidène-2-cyclohexanone : F = 184-185 (Acétate d'éthyle) : Epreuve du mélange.

Analyse : $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_4$	Calc. % N 15,29
	Tr. % N 15,37.

— De XIIb ($\text{R} = \emptyset$, $\text{R}' = \text{CH}_3$) : 1,7 g d'acétate d'énol, en solution dans 100 ml d'éthanol, est hydrogéné dans les mêmes conditions que le benzoate. Le produit est séparé par CCM préparative. L'action de la DNPH (en milieu HCl) conduit à la DNP de la benzylidène-2-cyclohexanone : F = 184 : Epreuve du mélange.

c) Action des péracides sur l'ester d'énol : XXb ($\text{R} = \text{R}' = \text{CH}_3$) :

- Acide peracétique : L'acide peracétique, préparé selon GREENSPAN (209) à partir de 10 g d'acide acétique, est ajouté, goutte à goutte, en refroidissant par un bain de glace, à $2 \cdot 10^{-2}$ mole d'ester d'énol. L'agitation magnétique est prolongée pendant 6 h. à température ambiante. Le précipité apparu (acide adipique) est filtré, lavé et recristallisé : F = 151-152 (Ether) : Epreuve du mélange (Rt. = 45 %).

Analyse : $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_4$	Calc. % C 49,31 H 6,90
	Tr. % C 49,16 H 6,68

- Acide p-nitro-perbenzoïque : Le peracide est ajouté, en suspension dans 25 ml de chloroforme anhydre, à 5 g d'ester d'énol, en refroidissant au bain de glace. L'agitation est prolongée pendant 20 h. à température ambiante. Le précipité résiduel est filtré et on lave la solution chloroformique par une solution de carbonate de sodium à 2 %, puis à l'eau. Après évaporation du solvant, le résidu est soumis à une CCM préparative qui permet d'obtenir l'époxyde de l'acétate d'énol (Rf. supérieur) instable :

RMN : $\tau\text{CH}_3 = 7,81-7,97$	Analyse : $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_4$	Calc. % C 60,59 H 7,12
		Tr. % C 61,04 H 7,32

IR : $\nu\text{CO-ester} = 1757$, $\nu\text{CO-cétone} = 1711$, $\nu\text{-époxyde} = 1240 \text{ cm}^{-1}$.



CONCLUSION

L'identification des pyrazoles N-substitués dérivant d'acyl-2-cyclanones est d'autant plus aisée que la différence de réactivité entre les deux carbonyles est plus importante. Dans la série des acétyl-2-cyclanones -la plus défavorable à cet égard-, nous proposons deux méthodes indépendantes permettant de déterminer sans ambiguïté les structures des aryl-1-pyrazoles dérivés. A chaque étape d'une filiation, les structures des composés ont été contrôlées notamment par l'étude de leurs propriétés physicochimiques (UV, RMN, pKa).

La stéréochimie des nouvelles pyrazolines bicycliques préparées, problème particulièrement passionnant, a été précisée par analyse des spectres RMN dont les principales caractéristiques sont retrouvées par le calcul.

Au deuxième chapitre, nous avons voulu montrer, sur la base des spectres IR et RMN, l'influence de la dissymétrie des acyl-2-cyclanones sur leur énoélisation. L'orientation de l'énoélisation des acétyl-2-cyclanones est qualitativement comparable à celle des formyl-2-cyclanones correspondantes.

La réactivité prépondérante du carbonyle cyclique de l'acétyl-2-cyclohexanone et des carbonyles exocycliques des acétyl-2-cyclopentanone et -heptanone s'explique par la variation de la tension interne du cycle (I-strain). Trouver une relation entre énoélisation et réactivité paraît extrêmement délicat.

Si l'acylation des β -énaminocétones d'acyl-2-cyclopentanones et -cyclohexanones conduit, par O-acylation, à des monoesters d'énols, en série de l'acétyl-2-cycloheptanone, la réaction, stériquement inhibée, aboutit à une α -pyrone bicyclique.

Les structures des monoesters d'énols sont reliées à celles des aryl-1-pyrazoles connus par l'intermédiaire des arylhydrazones des monoesters d'énols. L'hypothèse d'une transacylation intramoléculaire en β explique la structure esters d'énols cycliques des : acétate et benzoate d'acétyl-2-cyclohexanone.



BIBLIOGRAPHIE

- (1) I.L. FINAR, A.B. SIMMONDS - J. chem. Soc., 1958, 200
- (2) W.J. BARRY, I.L. FINAR, A.B. SIMMONDS - J. chem. Soc., 1956, 4 974.
- (3) I.L. FINAR, R.J. HURLOCK - J. chem. Soc., 1957, 3 024.
- (4) L. KNORR, P. DUDEN - Ber., 1893, 26, 111.
- (5) A. BISCHLER - Ber., 1893, 26, 1881.
- (6) C.B. BÜLOW, A. SCHLESINGER - Ber., 1889, 32, 2880.
- (7) C. AINSWORTH - J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 5242.
- (8) J.P. BURNETT, C. AINSWORTH - J. org. Chem., 1958, 23, 1382.
- (9) I.I. GRANDBERG, A.N. KOST - J. gen. Chem. (U.S.S.R) English trans, 1959, 29, 2499.
- (10) M.E. KUEHNE, S.J. WEAVER, P. FRANZ - J. org. Chem., 1964, 29, 1582.
- (11) L. BARDOU - Thèse : Montpellier 1961.
- (12) R. HUISGEN, M. SIEDEL, G. WALLBILICH, H. KNUPFER - Tetrahedron, 1962, 17, 3.
- (13) R. FUSCO, G. BIANCHETTI, D. POCAR - Gazz. chim. ital., 1961, 91, 1233.
- (14) S. ROSSI, S. MAIORANA, G. BIANCHETTI - Gazz. chim. ital., 1964, 94, 210.
- (15) R.O. CLINTON, A.J. MANSON, F.W. STONNER, H.C. NEUMANN, R.G. CHRISTIANSEN, R.L. CLARKE, J.H. ACKERMAN, D.F. PAGE, J.W. DEAN, W.B. DICKINSON, C. CARABATEAS - J. amer. chem. Soc., 1961, 83, 1478.
- (16) A.N. NESMEYANOV, N.K. KOCHETKOV, M.I. RYBINSKAYA - Izvest. Akad. Nauk. S.S.S.R. Otdel. khim. Nauk. 1950, 350 - Chem. Abstr. 1951, 45, 1585.
- (17) N.K. KOCHETKOV, E.E. NIFANT'EV - Russian chem. Rev., 1961, 1, 15.
- (18) J. BRUN - Thèse : Montpellier 1958.

- (19) H.B. HENBEST - J. chem. Soc., 1952, 4 536.
- (20) R.B. DAVIS, D.H. SCHREIBER - J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 1 675.
- (21) R. HIRSCHMANN, P. BUCHSCHACHER, N.G. STEINBERG, J.H. FRIED, R. ELLIS, G.J. KENT, M. TISHLER - J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 1 520.
- (22) H.J. SHINE - J. org. Chem., 1959, 24, 252.
- (23) G.B. BONINO, P. MIRONE - Gazz. chim. ital., 1954, 84, 1 058.
- (24) R. JACQUIER, E. GONZALEZ - Résultats non publiés.
- (25) A.S. DREIDING, A.J. TOMASEWSKI - J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 6 388.
- (26) A. PLATTNER, P. TREADWELL, C. SCHOLZ - Helv. chim. Acta 1945, 28, 771.
- (27) N.H. CROMWELL, R.A. SETTERQUIST - J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 5 752.
- (28) A.A. AKHREM - Bull. Acad. Sci., U.S.S.R - English trans. 1962, 787.
- (29) A.M. MOISEENKO, A.A. AKHREM - Bull. Acad. Sci., U.S.S.R - English trans. 1963, 1 315.
- (30) H.A. BRUSON, H.R. RATERINK - U.S. Pat. 2 466 681 (1949) - Chem. Abstr., 1949, 43, 6 230.
- (31) R. JACQUIER, J. BRUN - Bull. Soc. chim., 1956, 559.
- (32) N.K. KOCHETKOV, E.E. NIFANTYEV, V.N. SHIBAEV - Proc. Acad. Sci., U.S.S.R. English trans. 1957, 1007.
- (33) N.K. KOCHETKOV, E.E. NIFANTYEV, V.N. SHIBAEV - J. gen. Chem., (U.S.S.R) English trans. 1959, 29, 2 288.
- (34) N.K. KOCHETKOV, E.E. NIFANTYEV, V.N. SHIBAEV - J. gen. Chem., (U.S.S.R) English trans. 1960, 30, 2 257.
- (35) Z. ARNOLD, J. ZEMLICKA - Coll. czech. chem. Comm., 1959, 24, 2 385.
- (36) W. ZIEGENBEIN, W. LANG - Ber., 1960, 93, 2 743.
- (37) M. MOUSSERON, R. JACQUIER - Bull. Soc. chim., 1950, 648.
- (38) J. COLONGE, E. DUROUX - Bull. Soc. chim., 1940, 459.
- (39) E.A. BRAUDE, E.R.H. JONES, H.P. KOCH, R.W. RICHARDSON, F. SONDHEIMER, J.B. TOOGOOD - J. chem. Soc., 1949, 1 890.
- (40) R.S. RASMUSSEN, D.D. TUNNICLIFF, R.R. BRATTAIN - J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 1 068.
- (41) G.H. ALT, A.J. SPEZIALE - Tetrahedron Letters, 1963, 111.
- (42) G.H. ALT, A.J. SPEZIALE - J. org. Chem., 1964, 29, 794.
- (43) H. RUPE, M. ISELIN - Ber., 1916, 49, 25.
- (44) W.R. BENSON, A.E. POHLAND - J. org. Chem., 1964, 29, 385.
- (45) P.J. HAMRICK, C.F. HAUSER, C.R. HAUSER - J. org. Chem., 1959, 24, 583.

- (46) P.F. CASALS - Bull. Soc. chim., 1963, 253.
- (47) E. ROYALS, C.M. HENDRY - J. org. Chem., 1950, 15, 1147.
- (48) L. BIRKOFER, S.M. KIM, H.D. ENGELS - Ber., 1962, 95, 1495.
- (49) A.S. DREIDING, S.N. NICKEL - J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 3965.
- (50) A.N. KOST, V.V. ERSHOV - J. gen. Chem., (U.S.S.R.) - English trans. 1957, 27, 1793.
- (51) I.I. GRANDBERG, A.N. KOST, L.S. YAGUZHINSKII - J. gen. chem., (U.S.S.R.) English trans. 1959, 29, 2499.
- (52) K. DIMROTH, O. LÜDERITZ - Ber., 1948, 81, 242.
- (53) A. HASSNER, M.J. MICHELSON - J. org. Chem., 1962, 27, 298.
- (54) J. KOSSANYI - C.R. Acad. Sci., 1963, 257, 929.
- (55) R. HUISGEN, H. GOTTHARDT, R. GRASHEY - Angew. Chem., 1962, 30.
- (56) J. ELGUERO, R. JACQUIER - Bull. Soc. chim., 1965, 769.
- (57) V.F. LAVRUSHIN, V.D. BEZUGLYI, G.G. BELOUS, V.G. TISCHENKO - Zh. obshch. Khim., 1964, 34, 7.
- (58) R.F. CURTIS, C.H. HASSAL, J. WEATHERSON - J. chem., Soc., 1962, 3831.
- (59) I.I. GRANDBERG, A.N. KOST - J. gen. Chem. (U.S.S.R.) English trans. 1962, 32, 1883.
- (60) J. SAUER, R. HUISGEN - Angew. Chem., 1960, 72, 294.
- (61) J. MURTO - Acta. chem. Scand., 1964, 18, 1029.
- (62) W.L. CHAMBERS, M.L. WILLARD - J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 3373.
- (63) J. ELGUERO - Thèse : Montpellier 1961.
- (64) C. MURATELLE - Thèse : Montpellier 1964.
- (65) G. BIANCHI, P. GRÜNANGER, A. PEROTTI - Tetrahedron Letters, 1964, 2157.
- (66) B. EISTERT, R. WESSENDORF - Ber., 1961, 94, 2590.
- (67) R. JACQUIER, G. MAURY - C.R. Acad. Sci., 1963, 257, 2500.
- (68) W.M. JONES - J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 5153.
- (69) E.E. BARONI, K.A. KOVYZINA, E.A. ANDREESHCHEV - J. gen. Chem. (U.S.S.R.) English trans. 1960, 30, 1982.
- (70) A. HASSNER, M.J. MICHELSON - J. org. Chem., 1962, 27, 3974.
- (71) G.S. HAMMOND - "Steric effects in Org. Chem". By M.S. NEWMAN - J. Wiley and Sons N.Y. 1956.
- (72) L.M. JACKMAN - "Applic. of N.M.R. Spectroscopy in Org. Chem". Pergamon Press, 1959.
- (73) R. JACQUIER, J. ELGUERO - Résultats non publiés.

- (74) A.A. BOTHNER-BY, C. NAAR-COLIN - Ann. N.Y. Acad. Sci., 1958, 70, 833.
- (75) J.I. MUSER - J. chem. Phys., 1961, 35, 1159.
- (76) J. KOSSANYI - Bull. Soc. chim., 1965, 722.
- (77) M. NARDELLI, G. FAVA - Acta crystallogr. 1962, 15, 214.
- (78) R. HIRSCHMANN, N.G. STEINBERG, P. BUCHSCHACHER, J.H. FRIED, G.J. KENT, M. TISHLER, S.L. STEELMAN - J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 120.
- (79) N.S. BHACCA, D.H. WILLIAMS - "Applic. of N.M.R. Spectroscopy in Org. Chem." Holden-day, Inc., (1964).
- (80) K. TORI, Y. HATA, R. MUNIYUKI, Y. TAKANO, T. TSUJI, H. TANIDA - Canad. J. Chem., 1964, 12, 926.
- (81) D.W. DAVIES - Chem. comm. of the Chem. Soc. (London), 1965, 258.
- (82) M.M. RIGAUDY et BASSELIER (E.S.P.C.I. - Paris) ont bien voulu déterminer les pourcentages d'isomères sur VARIAN A60.
- (83) G. LAMATY - Thèse : Montpellier, 1959, p. 19.
- (84) B. WITKOP - J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 2873.
- (85) A.M. MOISEENKO, A.A. AKHREM - Bull. Acad. Sci., U.S.S.R. - English trans. 1963, 967.
- (86) R.B. TURNER, D.M. VOITTE - J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 1403.
- (87) A.I. SCOTT - "Interpretation of the U.V. Spectra of Natural Products". Pergamon Press., 1964.
- (88) S.D. ROSS - "Progress in Physical Org. Chem". Vol. 1. p. 31 - Interscience Publishers. 1963.
- (89) P. BOUCHET, J. ELGUERO, R. JACQUIER - Tetrahedron Letters, 1964, 3317.
- (90) R. HUISGEN - Angew. Chem., Int. Ed., 1963, 2, 565.
- (91) R. HUISGEN - Angew. Chem., Int. Ed., 1963, 2, 633.
- (92) M. LAMANT, O. RIOBÉ, F. BUSSIERE - Bull. Soc. chim., 1963, 2895.
- (93) K. AUWERS, A. KREUDER - Ber., 1925, 58, 1974.
- (94) J. ELGUERO, R. JACQUIER - C.R. Acad. Sci., 1965, 260, 606.
- (95) G. SCHWARZENBACH, E. FELDER - Helv. chem. Acta, 1944, 27, 1044.
- (96) M.M. BOKADIA, S.S. DESHPANDE - J. indian, chem. Soc., 1952, 29, 409. Chem. Abstr. 1951, 45, 7959.
- (97) S. FORSEN, F. MERENYI, M. NILSSON - Acta chem. Scand., 1964, 18, 1208.
- (98) E.W. GARBISCH - J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 1696.
- (99) R.D. CAMPBELL, H.M. GILOW - J. amer. chem. Soc. 1962, 84, 1440.

- (100) H.C. BROWN, J.H. BREWSTER, H. SHECHTER - J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 467.
- (101) R.D. CAMPBELL, H.M. GILOW - J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 2389.
- (102) L.J. BELLAMY - "The I.R. Spectroscopy of Complex Molecules" - Methuen 1959.
- (103) K.L. WIERZCHOWSKI, D. SHUGAR - Spectrochim. Acta., 1965, 21, 943.
- (104) S.J. RHOADS, J.C. GILBERT, A.W. DECORA, T.R. GARLAND, R.J. SPANGLER, M.J. URBIGKIT - Tetrahedron, 1963, 19, 1625.
- (105) R.D. CAMPBELL, H.M. GILOW - J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 5426.
- (106) H.S. JARRET, M.S. SADLER, J.N. SHOOLERY - J. chem. Phys., 1953, 21, 2092.
- (107) L.W. REEVES - Canad. J. Chem., 1957, 35, 1351.
- (108) W.B. SMITH - J. chem. Educ., 1964, 41, 97.
- (109) C. GIESSNER-PRETTRE - C.R. Acad. Sci., 1960, 250, 2547.
- (110) J.L. BURDETT, M.T. ROGERS - J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 2105.
- (111) R.W. HAY, P.P. WILLIAMS - J. chem. Soc., 1964, 2270.
- (112) A.W. ALLAN, R.P.A. SNEEDEN - Tetrahedron, 1962, 18, 821.
- (113) N.J. LEONARD, J.A. ADAMCIK - J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 595.
- (114) J.A. POPLER, W.G. SCHNEIDER, H.J. BERNSTEIN - "High resolution N.M.R." Mc Graw-Hill, New-York, 1959.
- (115) S. FORSEN, M. NILSSON - Acta chem. Scand., 1959, 13, 1383.
- (116) E.W. GARBISCH - J. amer. chem. Soc., 1965, 87, 505.
- (117) S. FORSEN, M. NILSSON - Ark. Kemi. 1963, 19, 569.
- (118) G.O. DUDEK - J. org. Chem. 1965, 30, 548.
- (119) J.B. STOTHERS, P.C. LAUTERBUR - Canad. J. Chem., 1964, 42, 1563.
- (120) G.O. DUKEK, E.P. DUDEK - J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 4283.
- (121) H. ZIMMERMANN - Angew. Chem. Int. Ed., 1964, 3, 157.
- (122) E.A. CHANDROSS, P. YATES - Chem. and Ind., 1960, 149.
- (123) L.I. SMITH, E.R. ROGIER - J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 3831.
- (124) A.L. LEHNINGER - J. biol. Chem., 1944, 153, 561.
- (125) R.M. ACHESON - J. chem. Soc., 1956, 4232.
- (126) N.H. CROMWELL - Chem. Rev., 1946, 38, 83.
- (127) K.L. WIERZCHOWSKI, D. SHUGAR - Spectrochim. Acta., 1965, 21, 931.

- (128) H.C. BROWN, R.S. FLETCHER, R.B. JOHANNESSEN - J. amer. chem. Soc., 1951, 73, 212.
- (129) J.C. RICHER, R. CLARKE - Canad. J. Chem. 1964, 42, 2 073.
- (130) B. EISTERT, W. REISS, H. WURZLER - Ann. Chem., 1961, 650, 133.
- (131) A. YOGEV, M. GORODETSKY, Y. MAZUR - J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 5208.
- (132) M. GORODETSKY, D. AMAR, Y. MAZUR - J. amer. chem. Soc., 1964, 86, 5218.
- (133) L.P. VINOGRADOVA, S.I. ZAV'YALOV - Bull. Acad. Sci., U.S.S.R - English trans. 1963, 781.
- (134) R. FILLER, S.M. NAQVI - Tetrahedron, 1963, 19, 879.
- (135) E.A. JEFFERY, D.P.N. SATCHELL - J. chem. Soc., 1962, 1906.
- (136) E.A. JEFFERY, D.P.N. SATCHELL - J. chem. Soc., 1962, 1876.
- (137) M.T. ROGERS, J.L. BURDETT - Canad. J. chem., 1965, 43, 1517.
- (138) M. FELDKIMEL-GORODETSKY, Y. MAZUR - Tetrahedron Letters, 1963, 369.
- (139) W.P. JENCKS - "Progress in Physical Organic Chem." Vol. 2, p. 63. J. Wiley and Sons N.Y., 1964.
- (140) T. CUVIGNY, H. NORMANT - Bull. Soc. chim., 1960, 515.
- (141) G. OPITZ, M. KLEEMANN - Ann. Chem., 1963, 665, 114.
- (142) R.H. HASEK, J.C. MARTIN - J. org. Chem., 1961, 26, 4775.
- (143) G. OPITZ, F. ZIMMERMANN - Ann. Chem., 1963, 662, 179.
- (144) N.H. CROMWELL, F.A. MILLER, A.R. JOHNSON, R.L. FRANK, D.J. WALLACE - J. amer. chem. Soc., 1949, 71, 3337.
- (145) G. STORK, A. BRIZZOLARA, H. LANDESMAN, J. SZMUSZKOVICZ, D. TERREL - J. amer. chem. Soc., 1963, 85, 207.
- (146) S. HÜNIG - Ger. Pat. 1 070 163 - Chem. Abstr., 1962, 55, 10325.
- (147) M.E. KUEHNE - J. amer. chem. Soc., 1962, 84, 837.
- (148) G.A. BERCHTOLD - J. org. Chem., 1961, 26, 3043.
- (149) K. BOWDEN, E.A. BRAUDE, E.R. JONES, B.C.L. WEEDON - J. chem. Soc., 1946, 45.
- (150) J. SZMUSZKOVICZ - "Advances in Org. Chem., "Vol. 4. J. Wiley and Sons, 1963.
- (151) J.L. JOHNSON, M.E. HERR, J.C. BABCOCK, A.E. FONKEN, J.E. STAFFORD, F.W. HEYL - J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 430.
- (152) G.H. ALT, A.J. SPEZIALE - J. org. Chem., 1965, 30, 1407.
- (153) H.E.A. KRAMER, R. GOMPPER - Tetrahedron Letters, 1963, 969.
- (154) R. ROBINSON - J. chem. Soc., 1916, 109, 1038.
- (155) W.M. LAUER, G.W. LONES - J. amer. chem. Soc., 1937, 59, 232.
- (156) B. MANDER-JONES, V.M. TRIKOJUS - J. Proc. Roy. Soc., N.S. Wales, 1932, 66, 300 - Chem. Abstr., 1933, 27, 1350.

- (157) G. EGLINTON, M.C. WHITING - J. chem. Soc., 1953, 3 052.
- (158) N.K. KOCHETKOV, M.G. IVANOVA, A.N. NESMEYANOV - Bull. Acad. Sci. U.S.S.R. English trans. 1956, 687.
- (159) J.J. PANOUSE, C. SANNIÉ - Bull. Soc. chim., 1956, 1374.
- (160) S. HÜNIG, E. BENZING, E. LÜCKE - Ber., 1957, 90, 2833.
- (161) S. HÜNIG, E. LÜCKE - Ber., 1959, 92, 652.
- (162) S. HÜNIG, W. LENDLE - Ber., 1960, 93, 909.
- (163) G.H. ALT, A.J. SPEZIALE - J. org. Chem., 1964, 29, 798.
- (164) J.L. AUBAGNAC, J. ELGUERO, R. JACQUIER - Tetrahedron Letters, 1965, 1171.
- (165) L. KNORR, P. RABE - Ann. Chem., 1896, 293, 42.
- (166) W.R.N. WILLIAMSON - Tetrahedron, 1958, 3, 314.
- (167) J.A. WEST - J. chem. Educ., 1963, 40, 194.
- (168) F. JOHNSON, A. WHITEHEAD - Tetrahedron Letters, 1964, 3825.
- (169) R.H. WILEY, J.G. ESTERLE - J. org. Chem., 1957, 22, 1257.
- (170) J.E. BALDWIN - J. org. Chem., 1963, 28, 3112.
- (171) F. STITT, G.F. BAILEY, G.B. COPPINGER, T.W. CAMPBELL - J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 3642.
- (172) G.A. BERCHTOLD, G.R. HARVEY, G.E. WILSON - J. org. Chem., 1961, 26, 4776.
- (173) S. HÜNIG, E. BENZING, K. HÜBNER - Ber., 1961, 94, 486.
- (174) R.L. ERSKINE, E.S. WAIGHT - J. chem. Soc., 1960, 3425.
- (175) G. ALBERS-SCHÖNBERG, H. SCHMID - Helv. chim. Acta., 1961, 44, 1447.
- (176) K.S. BROWN, S.N. KUPCHAN - J. amer., chem. Soc., 1962, 84, 4590.
- (177) J.M. CONIA, P. LE PERCHEC - Tetrahedron Letters, 1964, 2791.
- (178) J. KOSSANYI - Bull. Soc. chim., 1965, 704.
- (179) J.E. DUBOIS, M. DUBOIS - C.R. Acad. Sci., 1963, 256, 715.
- (180) G.N. WALKER - J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 3508.
- (181) J. BÖSEKEN, A. KREMER - Rec. Trav. chim. Pays-Bas, 1931, 50, 827.
- (182) S.I. ZAVIALOV, L.P. VINOGRADOVA, G.V. KONDRATIEVA - Tetrahedron, 1964, 20, 2745.
- (183) E. BAUER - Ann. Chim., 1914, 1, 393.
- (184) F.G. YOUNG, F.C. FROSTICK, J.J. SANDERSON, C.R. HAUSER - J. amer. chem. Soc., 1950, 72, 3635.
- (185) D.J. CRAM - "Steric effects in Org. Chem." by M.S. NEWMANN - p. 493. J. Wiley and Sons. N.Y. 1956.

- (186) A.H. SOLOWAY, W.J. CONSIDINE, D.K. FUKUSHIMA, T.F. GALLAGHER - J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 2 941.
- (187) N.S. LEEDS, D.K. FUKUSHIMA, T.F. GALLAGHER - J. amer. chem. Soc., 1954, 76, 2 943.
- (188) K.L. WILLIAMSON, W.S. JOHNSON - J. org. Chem., 1961, 26, 4 563.
- (189) A.L. DRAPER, W.J. HEILMAN, W.E. SCHAEFER, H.J. SHINE, J.N. SHOOLERY - J. org. Chem., 1962, 27, 2 727.
- (190) H.J. SHINE, G.E. HUNT - J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 2 434.
- (191) S. JULIA, B. FÜRER - C.R. Acad. Sci., 1963, 257, 710.
- (192) S. JULIA, J.P. LAVAUX - Bull. Soc. chim., 1963, 1 238.
- (193) J.M. COXON, M.P. HARTSHORN, D.N. KIRK - Tetrahedron, 1964, 20, 2 547.
- (194) J.J. RIEHL, J.M. LEHN, F. HEMMERT - Bull. Soc. chim., 1963, 224.
- (195) M.L. BURSTALL - Chem. Comm. of the Chem. Soc. (London), 1965, 15.
- (196) A. HASSNER, T.C. LEAD - Tetrahedron, 1964, 20, 2 201.
- (197) W.S. JOHNSON, J.M. ANDERSON, W.E. SHELBERG - J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 218.
- (198) A.J. BIRCH, S.M. MUKHERJI - J. chem. Soc., 1949, 2 531.
- (199) Les pKa des pyrazoles bicycliques ont été déterminés par E. GONZALEZ.
- (200) A. PASTEUR, H. RIVIERE, B. TCHOUBAR - Bull. Soc. Chim., 1965, 2 328.
- (201) S. DANISHEFSKY, M. FELDMAN - Tetrahedron Letters, 1965, 1 131.
- (202) A.W. BISHOP, L. CLAISEN, W. SINCLAIR - Ann. Chem., 1894, 281, 314.
- (203) J. MEINWALD, S.L. EMERMAN - J. amer. chem. Soc., 1956, 78, 5 087.
- (204) J. COLONGE, J. SIBEUD - Bull. Soc. chim. 1952, 786.
- (205) A.A. PETROV - Zh. obshch. Khim., 1954, 24, 2 136.
- (206) W. TREIBS, H.J. NEUPERT - Ann. Chem., 1955, 595, 219.
- (207) G.A. NYMAN, G. ALFTHAN - Finska Kemistsamfundet Festskrift - Juhlajulkaisu 1891-1941. 1944, 291 - Chem. Abstr., 1947, 41, 6 228.
- (208) I. HEILBRON, E.R.H. JONES, J.B. TOOGOOD, B.C.L. WEEDON - J. chem. Soc., 1949, 1 827.
- (209) F.P. GREENSPAN - J. amer. chem. Soc., 1946, 68, 907.
- (210) G. LESER - C.R. Acad. Sci., 1905, 141, 1 032.
- (211) S.M. NAQVI, J.P. HORWITZ, R. FILLER - J. amer. chem. Soc., 1957, 79, 6 283.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9
CHAPITRE I : SYNTHÈSES UNIVOQUES DE PYRAZOLES N-SUBSTITUÉS ISOMÈRES.....	11
CHAPITRE II : ENOLISATION ET REACTIVITÉ DES ACYL-2-CYCLOANONES.....	41
CHAPITRE III : ACYLATION DE β -ENAMINOCÉTONES.....	61
CONCLUSION.....	107
BIBLIOGRAPHIE.....	109



DEUXIEME THESE

Proposition donnée par la Faculté

RMN :

ETUDE DE QUELQUES CAS DE COUPLAGE ENTRE PROTONS.

Vu et approuvé :

Montpellier, le 1965

Le Doyen de la Faculté des Sciences,
B. CHARLES

Vu

et Permis d'imprimer :

Montpellier, le 1965

Le Recteur de l'Académie
de Montpellier

IMPRIMERIE LOUIS-JEAN

Ouvrages scientifiques

T Y P O - O F F S E T

GAP (Hautes-Alpes)

Dépôt légal n° 343

1965

